



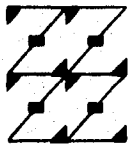
62
m

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

ESTUDIO DE CARACTERIZACION FISICA
DE DOS POLIMEROS DE USO FARMACEUTICO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
LILIA SILVA CUELLAR



LO HUMANO
EJE
DE NUESTRA REFLEXION

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN
MEXICO, D.F.

ABRIL DE 1996



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CON GRATITUD PLENA
A MIS PADRES**

*Antonio Silva Márquez
Felicitas Cuéllar Luna*

**... PORQUE JUNTOS FORJARON
UN FUTURO PARA MI.**

*Con un profundo respeto y admiración a mis
asesores:*

**Dr. Faustino Mijangos Santiago y
Q. F. B. Rosa María Cruz Hernández**

*Por su lucha constante por crear lazos que
vinculen a la Industria con la Universidad,
porque nos han impulsado a que seamos siempre
mejores humanos y profesinales, por compartir su
tiempo y su espacio, sobre todo por su amistad.*

A mis amigos:

Jng. Agrónomo Sandra Ruiz Barragán (SANDIA)

Q. F. B. Gerardo López Romero (GER)

Q. F. B. Eduardo Reyes García (ERGIO)

*les agradezco infinitamente su tiempo, su presencia y su
apoyo sin condiciones, esperando que esta amistad
perdure.*

*A aquellos seres que me han brindado momentos
agradables y a quienes también he amado.*

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México
A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza
A las Especializaciones en Farmacia Industrial
A mis profesores y compañeros
Por la enseñanza recibida y amistad.

A Celanese Mexicana S. A., en especial al Centro
de Desarrollo e Investigación Tecnológica
A Química Hoechst
Por permitirme el uso de sus instalaciones y
equipo para la realización del presente trabajo.

A The Dow Chemical Company, en particular al
I.Q. Raúl de la Parra R. del Grupo Terra, S. A. de C. V.
A Química Amtex
Por la donación de materias primas.

A la Dra. Raquel López Arellano
Al D.A.R. Juan José Díaz Esquivel
y a todos los profesores de las EFI
por su apoyo, estímulo científico y amistad.

A Cecilio C.B. por despertar en mí el
sentimiento más noble.

A

Marina E. A.	Angélica C. B.	Reyna Irma S. M.
José Luis R. P.	Ma. Isabel C. B.	Ana Yólotl A. O.
Ulbia R. V.	Raquel R. M.	Ricardo G. Z.

Por compartir alegrías, emociones, secretos
problemas, esfuerzos y amistad dentro y
fuera de esta Facultad.

¡¡GRACIAS!!

AMANERA DE REFLEXION

Es verdad que tengo una familia que amo, una pareja que me ha impulsado a crecer como mujer, amigos excepcionales que me apoyan en todo momento, una labor que ha sido comienzo, soporte y autorrealización en mi vida, un compromiso con el mundo que me ha permitido integrarme a una lucha continua ante la crisis y la adversidad.

Lo anterior es muy bello y casi perfecto, pero, no obstante mi actitud ante ellos no siempre ha sido positiva y ahora me doy cuenta que los momentos desagradables, de problemas, de angustias y desilusión yo los he provocado con mi actitud negativa. Estoy convencida que soy mi peor enemigo y mi principal obstáculo para disfrutar lo que tengo.

Esto ocasiono cuando juego a no valorarme, a no creer en mí, a pedir en lugar de dar, y al no buscar ese tiempo para reflexionar conmigo y cambiar mi forma interna, cierro las posibilidades de resolver esos problemas cotidianos con mi persona; con mi familia, en mi trabajo. Me aislo y huyo en vez de enfrentarlos.

Y cuando decido apoyar a ese yo, a amarlo, a aceptarlo como es, a ayudarlo para que se vuelva a construir y transformar, comprendo claramente que yo soy todo lo que tengo, que me acompañaré a donde quiera que vaya y que cuando emprenda el viaje final sólo me llevaré la satisfacción de haber luchado incansablemente por vivir despierta a esos cambios que a mí corresponde realizar, y que al atender y entender mi mundo interior contribuyo con un grano de arena para hacer un mundo mejor, más justo, más humano, más feliz y sobre todo, tener presente que... Aún es tiempo de cambiar.

Para finalizar quiero agradecer a todas las personas que me apoyaron y que conocí, considero que he aprendido cosas tan diversas para mi formación; me llevo un gran cúmulo de experiencias individuales, amistades entrañables, y he dejado una parte de mí en esta Facultad, ¡que llegó a ser mi segundo hogar!

Quiero pensar que yo encontré el término medio. Todo lo que hago, lo hago porque quiero; las reglas que sigo me las pongo yo misma. Soy autónoma e independiente. Me gusta mi vida, mis errores y todo lo que ellos representan.

Paulina Smith

Deseo vivir intensamente ahora y dar lo mejor de mí, no sólo como profesional, sino como persona porque no quiero, cuando esté en mi lecho de muerte, preguntarme porqué no hice más.

Luke Perry

Trabajemos sin prisas, pero sin tregua.

Jaime Torres Bodet

Hay un millón de batallas que ganar,
un millón de millas que recorrer,
un millón de fronteras que cruzar,
No dejes que nadie te enseñe el camino que has de seguir,
No permitas que nadie alce barreras frente a tus ojos,
Levántate por la mañana y camina con los ojos bien abiertos,
Olvida las frases hechas por los necios, no hay nada dicho,
Los perros ladran detrás de las cercas,
Mientras tengas pies para andar,
habrá montañas que escalar.

Bob Dylan

I am a Pharmacist

I am a specialist in medications

I supply medicines and pharmaceuticals to those who need them.
I prepare and compound special dosage forms.
I control the storage and preservation of all medications in my care.

I am a custodian of medical information

My library is a ready source of drug knowledge.
My files contain thousands of specific drug names and tens of thousands of facts about them.
My records include the medication and health history of entire families.
My journals and meetings report advances in pharmacy from around the world.

I am a companion of the physician

I am a partner in the case of every patient who takes any kind of medication.
I am a consultant on the merits of different therapeutic agents.
I am the connecting link between physician and patient and the final check on the safety of medicines.

I am a counselor to the patient

I help the patient understand the proper use of prescription medication.
I assist in the patient's choice of nonprescription drugs or in the decision to consult a physician.
I advise the patient on matters of prescription storage and potency.

I am a guardian of the public health

My pharmacy is a center for health-care information.
I encourage and promote sound personal health practices.
My services are available to all at all times.

This is my calling This my pride

Author Unknown

Tomado de la contraportada de:

Ansel Howard C. and Popovich Nicholas G., *Pharmaceutical dosage forms and delivery systems*.
Lea & Febiger New York 1990.

CONTENIDO

INTRODUCCION

1. CARACTERISTICAS DE LOS POLIMEROS.....	1
1.1. Grado de sustitución	7
1.2. Grado de polimerización	9
1.3. Viscosidad	10
1.3.1. Dependencia de la viscosidad respecto a la concentración	12
1.3.2. Dependencia de la viscosidad respecto a la temperatura	14
2. CARACTERIZACION DE POLIMEROS	16
2.1. Calorimetría Diferencial de Barrido	17
2.2. Análisis Termogravimétrico	19
2.3. Viscosimetría y su importancia en la caracterización de materiales poliméricos	21
3. MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS	24
3.1. Materiales	26
3.2. Equipo	27
3.3. Determinación de la viscosidad	28
3.4. Caracterización por Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB)	29
3.5. Caracterización por Análisis Termogravimétrico (ATG)	29
4. RESULTADOS Y ANALISIS	30
4.1. Resultados y análisis del Análisis Térmico	30
4.2. Resultados y análisis de Viscosimetría	36
5. CONCLUSIONES.....	41
6. BIBLIOGRAFIA.....	42
APENDICE: PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS DE HPMC Y CMC	45

INTRODUCCION

Aunque históricamente los excipientes farmacéuticos se han considerado inertes, no tóxicos y que facilitan en el proceso de fabricación, hoy en día se reconocen los efectos adversos de su variabilidad asociada al lote o proveedor que pueden tener sobre el desempeño de muchas formulaciones tanto en la producción como en la formulación misma [5, 12]. Una de las estrategias desarrolladas para reconocer y controlar la situación anterior ha sido el estudio de caracterización que se realiza en el momento de recibir la materia prima y/o al iniciar los estudios de preformulación, que puede incluir la investigación de las propiedades físicas y químicas de los componentes individuales y de mezclas de excipientes de la misma familia química, lo cual resulta provechoso en los casos en que no es posible usar un solo excipiente.

El papel del farmacéutico es el de formular una forma farmacéutica de tal forma que se pueda obtener un principio de acción rápida y el mantenimiento de la actividad o de la concentración sanguínea eficaz (si se puede relacionar la actividad con esta concentración), tanto tiempo como sea posible, clásicamente de 10-12 horas, tiempo correspondiente a la duración media del tránsito gastrointestinal, de aquí la importancia de conocer las propiedades de los materiales que componen la forma de dosificación

Dado que al realizar la búsqueda bibliográfica en la Biblioteca de la FESZaragoza, en ninguna tesis se reporta un estudio sobre la importancia y/o efecto de la viscosidad sobre sistemas de liberación en comprimidos, y sólo se hace referencia al Análisis Térmico como herramienta valiosa para el estudio de sistemas farmacéuticos [16], se hace evidente la importancia y la necesidad de contar con la información de la viscosidad para tabletas de liberación prolongada.

Hasta ahora la correlación de las propiedades estudiadas tales como viscosidad y comportamiento térmico se proponen para definir la variabilidad de los polímeros entre lotes y proveedores de manera confiable y práctica.

Para lograr un estudio completo de excipientes poliméricos es necesario determinar el peso molecular, sin embargo no en todos los casos se cuenta con los medios para lograrlo de forma directa por lo cual se recurre a datos de investigaciones anteriores [65].

Por lo que el objetivo de este trabajo es verificar si existe correlación entre la viscosidad, la energía y la temperatura de inicio de descomposición de los polímeros y sus mezclas.

Para cumplir con este objetivo se llevó a cabo las siguientes actividades: comparación de las características entre muestras de cinco lotes de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de dos proveedores, así mismo, entre muestras de dos lotes de carboximetilcelulosa de sodio (CMC) de un mismo proveedor para evidenciar si existen diferencias significativas, haciendo uso de la Viscosimetría, Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) y Análisis Termogravimétrico (ATG). Con esta información se pretende establecer una relación entre la viscosidad y el comportamiento térmico con respecto al tipo y concentración de los polímeros y mezclas de polímeros.

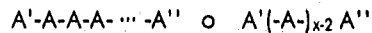
El trabajo incluye seis capítulos y quedan divididos de la siguiente manera: en el capítulo 1 se mencionan algunas características de los polímeros que son importantes para su clasificación. En el segundo capítulo se describen las técnicas utilizadas para la caracterización de polímeros. En el capítulo 3 se mencionan los materiales utilizados así como los procedimientos para su caracterización física. En el cuarto capítulo se presentan los resultados y análisis de la caracterización por Calorimetría Diferencial de Barrido, Análisis Termogravimétrico y Viscosimetría. Las conclusiones se dan en el capítulo 5. La bibliografía que sirvió para fundamentar y desarrollar el presente estudio se enlista en el capítulo 6. Finalmente se incluye información sobre propiedades físicas y químicas de la CMC y HPMC en un Apéndice.

1. CARACTERISTICAS DE LOS POLIMEROS

La constitución de una sustancia polimérica se describe en términos de sus unidades estructurales. Estas pueden ser definidas en términos más generales como grupos con valencia de dos o más; las unidades terminales que se encuentran al final de las cadenas poliméricas poseen una valencia de solamente uno y las unidades estructurales están unidas por enlaces covalentes.

A pesar de que las estructuras de polímeros varían ampliamente, casi todos ellos pueden ser expresados como combinaciones de un número limitado de unidades estructurales diferentes; en muchos casos un tipo singular de unidad estructural basta para la representación de la molécula polimérica. El rasgo distintivo, llamado *la generación de la estructura entera* por repetición de una o más unidades elementales, es la característica básica de las sustancias poliméricas, como lo describe la etimología del término polímero (es decir "varias unidades") [24].

En el más simple de todos los polímeros, es decir los *polímeros lineales*, las unidades estructurales están unidas en secuencia lineal. Tal polímero puede ser representado por la siguiente fórmula:



donde la unidad estructural principal está representada por A, y x es el grado de polimerización o número de unidades estructurales en la molécula. Las unidades estructurales, que son diferentes a las unidades terminales A' y A'', deben ser necesariamente bivalentes en este caso. El grupo A' puede no ser idéntico con A'', pero en ningún caso idéntico con A. En muchos casos las unidades terminales tienen la misma composición que las unidades principales, pero sus estructuras difieren ya que las unidades finales son monovalentes.

La celulosa, materia prima renovable de gran volumen, es transformada en cientos de productos a lo largo de la vida diaria. Su uso y versatilidad son explotados tanto por la industria química como por la industria de la carne.

La producción de los derivados de celulosa solubles en agua, en contraste a aquellos polímeros obtenidos de fuentes petroquímicas, se inician con una columna de polímero preformado de celulosa de madera o de algodón en lugar de un monómero.

La celulosa es el más abundante de todos los materiales orgánicos; siendo el polisacárido estructural y constituyente de la pared celular de mayor presencia en las plantas, ha sido siempre parte importante de la dieta de humanos y animales, se define como un polímero lineal de la D-glucosa que posee enlaces $\beta(1\rightarrow4)$ glucósidos y su hidrólisis completa con ácidos concentrados produce únicamente D-glucosa, pero la hidrólisis parcial origina el disacárido reductor celobiosa, cuyo enlace entre las unidades de D-glucosa es $\beta(1\rightarrow4)$. Si se melila exhaustivamente, y luego se hidroliza a la celulosa, produce tan solo 2,3,6-tri-O-metilglucosa, lo cual demuestra no solo que sus enlaces glucósidos son todos $(1\rightarrow4)$, sino también que no existen puntos de ramificación.

La única diferencia entre el almidón y la celulosa, ambos homopolisacáridos de la D-glucosa, es que el almidón posee enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ y la celulosa $\beta(1\rightarrow4)$. La celulosa no es atacada, ni por la α - ni por la β -amilasa. El tracto digestivo de la mayor parte de los mamíferos no secreta enzimas capaces de hidrolizar estos enlaces $\beta(1\rightarrow4)$ de la celulosa; por tanto, la celulosa no les resulta utilizable como elemento nutritivo.

Se ha calculado que el *peso molecular* mínimo de la celulosa de diversas procedencias varía de 50 000 a 2 500 000, que es el equivalente de 300 a 15 000 restos de glucosa.

El análisis por difracción de rayos X indica que las moléculas de celulosa están organizadas en haces de cadenas paralelas que forman fibrillas. Aunque la celulosa posee elevada afinidad por el agua, es completamente insoluble en ella.

En la Figura 1.1 se muestra la estructura de la molécula de celulosa, está representada como una cadena polimérica compuesta de unidades repetidas de celobiosa, las cuales están compuestas por dos unidades anhidroglucosa y cada una contiene tres grupos hidroxilo.

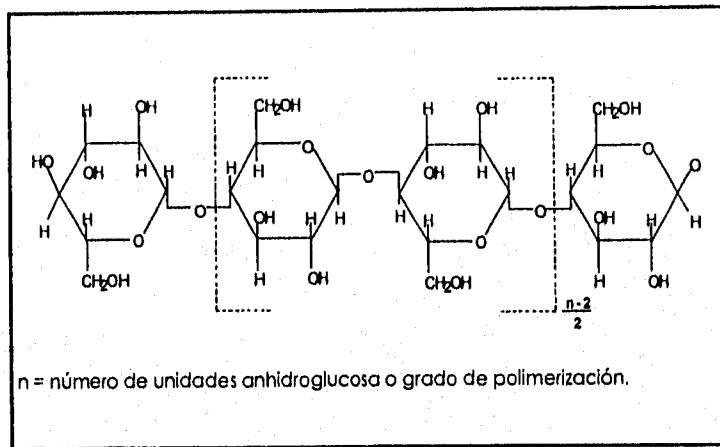


Figura 1.1. Estructura de la celulosa.

La fabricación de la celulosa de uso farmacéutico está dividida en dos grupos principales como se muestra en la Figura 1.2. El primer grupo se refiere a productos de celulosa natural, el cual incluye los flóculos de celulosa también referidos como *celulosa pulverizada o microfina* y *celulosa microcristalina*, por otra parte el segundo grupo se refiere a los derivados químicos que incluye dos clases: *ésteres de celulosa* y *éteres de celulosa*. Cada uno de estos grupos principales consisten de subgrupos o tipos de productos, de tal forma, estos grupos incluyen muchos productos provistos por varios proveedores con diferentes especificaciones.

Las propiedades físicas y químicas de los polímeros pueden ser alterados sistemáticamente seleccionando cuidadosamente las unidades repetidas. Esta versatilidad de los polímeros sintéticos ha sido usada en el diseño de mecanismos de liberación controlada del fármaco que para ser disuelto, dispersado físicamente, o cuando son usados también como membranas porosas o no porosas en sistemas de cavidades [64, 65].

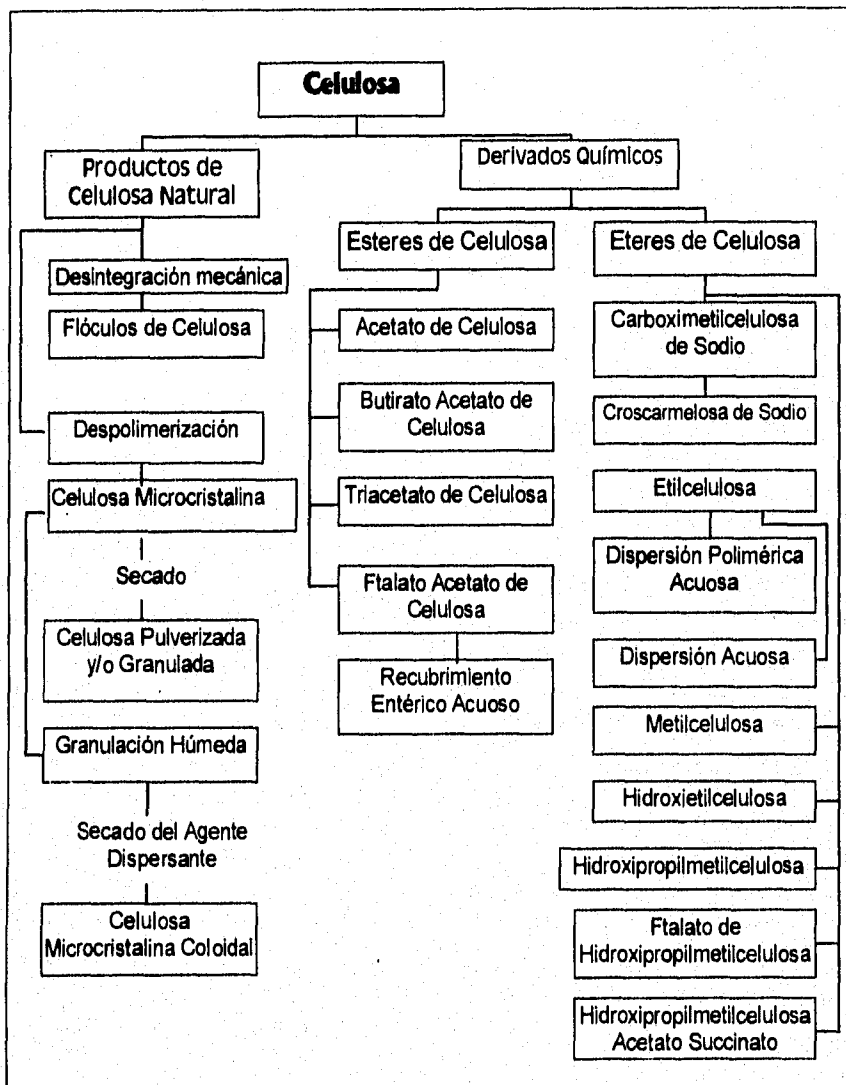


Figura 1.2. Derivados de celulosa utilizados en Farmacia [66].

A pesar de que muchos productos de celulosa se disuelven en agua en todas proporciones y son limitadas en concentración sólo por la viscosidad; algunos tipos son solubles en un número de sistemas binarios de solventes orgánico-acuoso, proporcionando una combinación única de solubilidad acuosa y orgánica.

Los polímeros sintéticos juegan un papel importante en la tecnología de liberación controlada. Su función principal es la regulación de la liberación del fármaco de una manera predecible por procesos físicos tales como la difusión del fármaco o por la exposición progresiva al rompimiento químico del polímero. Los polímeros son utilizados cada vez más como acarreadores de fármacos controlados, también como mecanismos específicos de liberación. Los fármacos que han sido formulados en biopolímeros incluyen esteroides, prostaglandinas, antagonistas narcóticos y agentes quimioterapéuticos. Las formas de liberación controlada pueden ser administradas por vía oral, transdérmica, subcutánea, parenteral y rectal [66].

Para el caso particular de las formas de dosificación de liberación sostenida, los polímeros se emplean como revestimiento para fármacos microencapsulados, matrices erosionables y no erosionables, membranas de barrera para regular la liberación de los fármacos por difusión, resinas de intercambio iónico, reactivos para formar sales ligeramente solubles en fármacos básicos (ácido tánico y poligactorónico) y pilar para moléculas de fármaco ligados por enlaces lábiles [38].

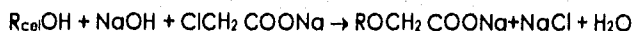
Dependiendo de su destino en un sistema biológico, los biopolímeros pueden ser bioerosionables o no bioerosionables. Los polímeros designados como solubles en agua tienen gran variedad de aplicaciones farmacéuticas, los que tienen tales aplicaciones incluyen aquellos que se hinchan y forman geles y exhiben un comportamiento de solubilidad dependiente del pH [34].

La carboximetilcelulosa ha sido ampliamente utilizada en recubrimiento farmacéutico, frecuentemente con polímeros solubles en agua como la hidroxipropilmetilcelulosa por más de 30 años. Esta dispersión polimérica es utilizada en el desarrollo de formulaciones de liberación controlada. En combinación con HPMC u otros polímeros solubles, los recubrimientos solubles en agua pueden ser desarrollados con el fin de dar estabilidad, elegancia y enmascarar sabores en las tabletas.

Los éteres de celulosa solubles en agua poseen un rango multifuncional de propiedades dando como resultado un amplio espectro de usos. La *hidroxipropilmetilcelulosa* (HPMC) es un hidrocoloide parcialmente soluble en agua derivado de la eterificación de la celulosa. Este polímero posee la propiedad de aglutinar, gelar, recubrir y como agentes tensoactivo y adhesivo. Estas características hacen que se utilice en diversos campos tales como alimentos, cosméticos, pinturas, construcción, Farmacia, agricultura, adhesivos, textiles y papel.

Para su fabricación, la celulosa base es preparada por contacto de la celulosa con solución cáustica al 35-60%, la celulosa base y el óxido de propileno son cargados en el reactor y calentados bajo condiciones controladas. El nivel de sustitución es dado por las variaciones en las cantidades del óxido de propileno y los cambios en el perfil de reacción afectarán las propiedades del producto final. Por último, ya que la HPMC es insoluble en agua caliente, los subproductos de la reacción son separados por paso del producto crudo en agua caliente a 90°C y posteriormente filtrados y secado [29].

Así mismo la carboximetilcelulosa es fabricada por la reacción de la celulosa hidroxilada con monocloroacetato de sodio como sigue:



La *carboximetilcelulosa de sodio* (CMC) es la sal de un ácido carboxílico teniendo aproximadamente la misma fuerza ácida que el ácido acético. Las sales de CMC son solubles en álcalis metálicos y con iones de amonio. La CMC siendo un polímero bastante hidrofílico, es más tolerante a las sales de álcalis metálicos que otros polímeros solubles en agua [29]. Esta compatibilidad de la sal es mucho mayor si la sal es disuelta en la solución de CMC que si la CMC es disuelta en la solución salina.

En los siguientes párrafos se proporcionan algunas definiciones de ciertas propiedades que los polímeros poseen para su uso en farmacia, tales como grado de sustitución, grado de polimerización y viscosidad. Estas propiedades hacen de los polímeros materiales versátiles en la elaboración de diversas formulaciones de medicamentos.

1.1. Grado de sustitución

La celulosa es un polisacárido lineal compuesto por unidades de anhidroglucosa, cada una contiene tres grupos hidroxilo. Esta es insoluble pero los grupos hidroxilo pueden ser sustituidos para obtener varios derivados de celulosa que son solubles en agua.

Las propiedades de un éter de celulosa específico, dependen del tipo, distribución y uniformidad de los grupos sustituyentes. Para cada anillo β -D-glucopiranosil, existen tres grupos hidroxilo disponibles para la reacción de sustitución nucleofílica. Las reacciones de estos sitios pueden ocurrir uno a uno con la formación de cadenas laterales dependiendo de la elección del reactivo empleado para modificar la celulosa. En término *grado de sustitución* (GS) es usado para identificar el número promedio de sitios reactivos por anillo, siendo tres el valor máximo, correspondiendo al número de hidroxilos disponibles para la reacción. Cuando la formación de cadenas laterales es posible, el término *sustitución molar* (SM) es utilizado y el valor puede exceder de tres.

El *grado de sustitución* (GS) es definido como el número promedio de grupos hidroxilo que han sido substituidos [64] y representa el número de grupos hidroxilos por unidad repetida de anhidroglucosa que ha sido sustituida, por ejemplo, metilada, carboximetilada, oxielilada, cetilada, etc. El rango de valores de GS está entre 0.00 a 3.00 y son nunca son números enteros [29, 30, 34]. Si los tres hidroxilos son reemplazados, el grado de sustitución máximo teórico es de 3, lo cual resulta imposible en la práctica.

La solubilidad en agua y otras propiedades deseables de la CMC son obtenidas en grados de sustitución menores a 3. Los tipos más ampliamente utilizados en la industria farmacéutica tienen un promedio de 7 grupos carboximetilos por 10 unidades de anhidroglucosa (GS = 7). La naturaleza química, cantidad y distribución de los grupos sustituyentes, gobiernan propiedades como la solubilidad, actividad superficial, termoplasticidad, características de recubrimiento y biodegradación [34]. Para propósito de control de proceso y de especificaciones, sin embargo es útil definir el número de sitios sustituidos en el anillo [29].

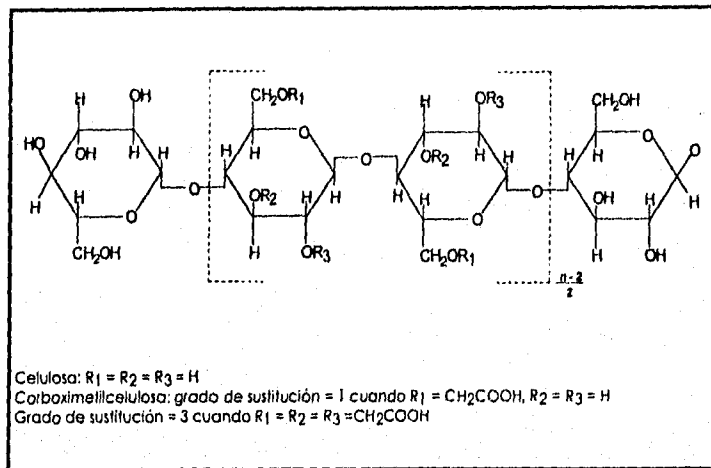


Figura 1.3. Grado de sustitución de la carboximetilcelulosa.

En productos comerciales de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), el GS para grupos metilo tiene un rango de 0.9 a 1.8. Variando las cantidades de grupos metilo y la sustitución de hidroxipropilos se afectan los grupos sustituyentes por abajo de un GS de 1.4 dando un producto cuya solubilidad en agua disminuye [60]. Cuando solamente uno de los tres grupos hidroxilos ha sido carboxilado, el GS es 1.0. Los productos comerciales tienen un GS de 0.4 a cerca de 1.4. Los grados más comunes tienen un GS de 0.7 a 0.8, y si el GS no está especificado, este puede ser asumido que está dentro del rango. El grado de sustitución de la carboximetilcelulosa se representa en la Figura 1.3.

La *sustitución molar (SM)* en celulosa hidroxietilada es el número promedio de moléculas de óxido de etileno que han reaccionado con una unidad repetida de anhidroglucosa. Después de que una molécula de óxido de etileno se ha incorporado a uno de los tres grupos hidroxilo da como resultado un grupo hidroxietilado al que pueden incorporarse más moléculas de óxido de etileno en competencia con los dos grupos hidroxilo restantes. Para la celulosa hidroxietilada comercial, la SM está generalmente en el rango de 1.8 a 2.3. Este valor puede corresponder al GS de 0.9 a 1.0, indicando que la mayoría de la etoxilación toma

lugar en un grupo hidroxilo, probablemente el grupo hidroxilo primario del átomo de carbono número 6, cada uno de los cuales añade dos moléculas de óxido de etileno sobre el promedio.

La sustitución molar es utilizada en lugar del grado de sustitución siempre que la reacción de sustitución en la celulosa produzca derivados hidroxilados. Los valores de la SM pueden exceder de 3.00, algunos grados de hidroxipropilmetilcelulosa, producidos por la abertura del anillo con el uso de óxido de propileno de celulosas alquílicas, tienen una SM de 4.0 o más.

El peso molecular promedio de la carboximetilcelulosa de sodio es determinado por la longitud de la cadena promedio y el grado de sustitución. La viscosidad de las dispersiones de carboximetilcelulosa de sodio aumenta conforme aumenta el peso molecular y es usado como una medida del grado de polimerización [3].

1.2. Grado de polimerización

Los éteres de celulosa como la CMC son polímeros de cadena larga, sus características dependen de las cadenas promedio o grado de polimerización. La Figura 1.1 muestra la estructura de la molécula de celulosa, ésta es visualizada como una cadena polimérica compuesta de unidades de celobiosa repetidas (en corchetes). En esta estructura, n es el *grado de polimerización* (GP) de celulosa o el número de unidades anhidroglucósidas las cuales son unidas a través de enlaces 1,4-glucosídicos.

Los átomos de carbono pueden enlazarse, formando el esqueleto de polímeros lineales vía cadenas largas de átomos de carbono enlazados covalentemente. Por ejemplo cuando la vinilpirrolidona es polimerizada, forma el polímero lineal polivinilpirrolidona (Povidona USP), un coloide protector capaz de complejar al iodo, y en soluciones acuosas forma capas resistentes al secado.

La viscosidad de la carboximetilcelulosa de sodio depende directamente del GP, a altos GP se producen soluciones de alta viscosidad y viceversa [56].

1.3. Viscosidad

La reología es la rama de la física que estudia la deformación y el flujo de materiales [54, 55]. Esta estudia las propiedades de flujo de gases y líquidos y también la deformación de sólidos cuando se someten a la acción de una fuerza. Los sistemas farmacéuticos heterogéneos están formados por fases sólidas o líquidas dispersas en fases generalmente líquidas. Se comprende entonces que las propiedades reológicas de fases líquidas y las del sistema heterogéneo en conjunto pueden afectar la estabilidad de estos últimos y también sus propiedades de flujo [31].

Para la farmacéutica la reología es importante en el flujo de emulsiones y sólidos a través de mallas y bombas coloidales, la preparación y manejo de ungüentos y cremas sobre rodillas o placas, controles de calidad para semisólidos y líquidos, entre otros. Para el consumidor la reología interviene cuando aprime el tubo de pasta dental, se pone una loción en la piel, unta una crema sobre el cuerpo, etc.

Desde el punto de vista reológico los sistemas son sólidos si conservan su forma y volumen, líquidos si conservan su volumen, y gaseosas si ni su forma ni su volumen permanecen constantes cuando se les aplican fuerzas. Los sólidos elásticos ideales se deforman al aplicarles una fuerza, pero recuperan completamente su forma original cuando aquél se retira. Esta capacidad de recuperar su forma se llama elasticidad. Del mismo modo, los líquidos pueden comprimirse a volúmenes menores pero recuperan su volumen original cuando se les libera de presiones. Algunos sistemas que se comportan como sólidos elásticos cuando se someten a presión moderada de corta duración sufren deformación permanente; como los líquidos muy viscosos, si la presión es mayor y/o se aplica durante más tiempo [53].

Las presiones de compresión son las únicas que los líquidos pueden resistir y de las que se recuperan. Todas las otras presiones producen deformación infinita si se aplican el tiempo suficiente, o sea que los módulos elásticos y de corte de los líquidos son iguales a cero.

Newton observó que la presión de deslizamiento (τ), o la fuerza (F), dividida por la superficie (A), de una placa, es directamente proporcional a la velocidad de deslizamiento o gradiente de velocidad ($\dot{\gamma}$). La constante de proporcionalidad se llama coeficiente de viscosidad η .

Con el tiempo todas las capas excepto la del fondo sufren deformación infinita. Lo que distingue a un líquido de otro es la velocidad a la cual la deformación aumenta con el tiempo, y que se llama velocidad de deslizamiento. Se representa por $\dot{\gamma}$, que es una derivada de γ respecto al tiempo t . La velocidad de deslizamiento o gradiente de velocidad $\dot{\gamma}$, indica con qué rapidez el líquido fluye cuando se le aplica una presión de deslizamiento, ver ecuación 1.3.

$$\tau = \frac{F}{A} = \eta \dot{\gamma} \quad (1.3)$$

La viscosimetría es uno de los métodos ampliamente utilizados para la caracterización de polímeros, proporcionando una manera fácil y rápida para estimar datos relacionados al peso molecular. En el caso particular de polímeros, una característica más obvia de geles de derivados de celulosa es su alta viscosidad cuando el contenido de éter de celulosa es pequeño [28, 49].

La viscosidad o fricción interna es la resistencia al movimiento relativo de capas adyacentes de líquido. Según la ecuación anterior se calcula como la relación entre esfuerzo cortante y la tasa de corte. En el sistema CGS (gramo, centímetro, segundo), la viscosidad se define como la fuerza tangencial por unidad de superficie en dinas cm^{-2} necesaria para mantener una diferencia de velocidad de 1 cm s^{-1} entre dos capas paralelas de líquido situadas a 1 cm de distancia. Su unidad es por lo tanto $\text{dina/cm}^2 \text{ s}^{-1}$ o g/cm s y se llama *Poise* [53]. Muchos líquidos comunes como el agua tienen viscosidades del orden de $1/100$ de Poise, su viscosidad se expresa a menudo en *centipoises*.

Las soluciones de éteres de celulosa pueden ser preparadas en un amplio rango de viscosidades. Tales soluciones son no Newtonianas (pseudoplásticas) porque cambian en la viscosidad con cambio en la tasa de corte. Consecuentemente la estandarización de los métodos para la determinación de la viscosidad es esencial. La estandarización puede incluir el tipo y prolongación de la agitación usados para disolver el derivado de celulosa, tanto como un control preciso de temperatura, condiciones de corte y el método para determinación de la viscosidad.

1.3.1. Dependencia de la viscosidad respecto a la concentración

La viscosidad es una expresión de la resistencia al flujo de un sistema bajo una fuerza aplicada. Un líquido más viscoso, requiere que la fuerza aplicada para hacerlo fluir sea más grande a una tasa de deformación particular. Los estudios de viscosidad también proporcionan información acerca del tipo de las partículas en solución.

La viscosidad de los líquidos simples, o sea los líquidos puros que consisten en pequeñas moléculas y las soluciones donde soluto y solvente son moléculas pequeñas, depende únicamente de su composición, temperatura y presión; así, su viscosidad aumenta lentamente junto con la presión, y rápidamente al disminuir la temperatura. Para soluciones de solutos sólidos la viscosidad aumenta generalmente con la concentración. Los líquidos simples siguen la ley de Newton (Ecuación 1.3) de proporcionalidad directa entre presión y velocidad de deslizamiento de modo que su viscosidad no depende de ninguno de ellos.

Puesto que las moléculas contribuyen al peso molecular promedio de un polímero en proporción directa a su peso en la muestra, este promedio es especialmente sensible a las fracciones de alto peso molecular, por ejemplo, para una fracción ligera entrecruzada en un polímero lineal diferente.

En soluciones de derivados de celulosa, la disminución de la viscosidad de un polímero es proporcional a su peso molecular. La viscosidad de las soluciones de

polímeros se deben en gran parte al entrelazado de las largas moléculas filiformes. Las cadenas de polímero están rodeadas por una capa de hidratación, que es una cadena de moléculas de agua atraídas por los grupos polares de las macromoléculas por uniones de valencia secundarias.

Los geles de polímeros son fuertes y elásticos. Cuando se sujetan a presión de deslizamiento mucho mayores que sus valores de rendimiento, tienden a romperse o desintegrarse en lugar de fluir. Sólo los geles que son débiles por estar cerca de su temperatura de gelación, o por tener bajo contenido de sólidos se licúan formando soles y fluyen bajo el efecto de altas presiones de deslizamiento.

Una aplicación o formulación del producto final usualmente requiere una viscosidad predeterminada. La CMC y la HPMC pueden ser disueltas en agua helada para obtener soluciones ligeras y claras. Los productos comerciales están disponibles en un amplio rango de viscosidades de 5 a 75000 cP [30]. Soluciones de CMC y HPMC generalmente muestran propiedades de flujo pseudoplástico no tixotrópico a 20°C, que no son una función de sustitución en el rango de productos comerciales disponibles, y muestran desviación de carácter Newtoniano, aumentando de forma proporcional al peso molecular.

La viscosidad de las soluciones de éteres de celulosa, aumenta rápidamente con la concentración. Soluciones de algunos tipos de mediana y alta viscosidad exhiben comportamiento pseudoplástico porque sus moléculas de cadena larga tienden a orientarse en dirección al flujo; tanto como la fuerza aplicada (fuerza de corte) es aumentada y la resistencia al flujo (viscosidad) es disminuida. Cuando el estrés es impuesto sobre la misma solución, la viscosidad aparente es mayor porque la orientación aleatoria de las moléculas aumenta la resistencia al flujo. Las soluciones diluidas de productos de baja viscosidad se aproximan al flujo Newtoniano, pero al aumentar la concentración de la solución sobre un 5% pueden dar una solución mostrando alguna tixotropía debido a las interacciones débiles cadena-cadena.

Debido a que las propiedades son dependientes del peso molecular y a la distribución del peso molecular del polímero; una mezcla de polímeros de alto peso y bajo peso molecular pueden tener propiedades de flujo diferentes que un polímero que posea la misma viscosidad de la solución pero mostrando una

restringida distribución de peso molecular. Este efecto es generalmente no muy importante para soluciones diluidas de materiales de alta viscosidad. En la Figura 1.4 se muestra el comportamiento de materiales newtonianos y pseudoplásticos.

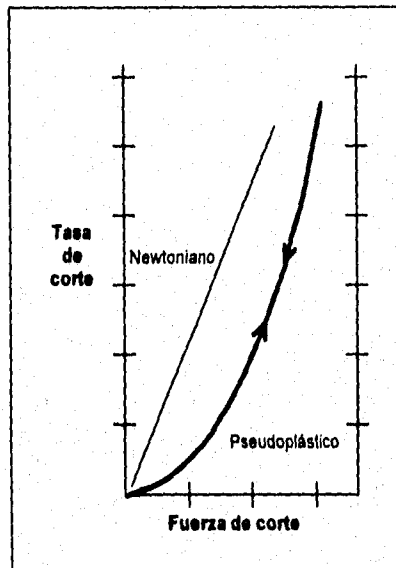


Figura 1.4. Comportamiento reológico para de líquidos newtonianos y pseudoplásticos.

1.3.2. Dependencia de la viscosidad respecta a la temperatura

Mientras que la viscosidad de un gas aumenta con la temperatura, la viscosidad de un líquido disminuye conforme aumenta la temperatura y la fluidez de un líquido aumenta con la temperatura [38]. La dependencia de la viscosidad de un líquido con la temperatura es expresada para muchas sustancias por una ecuación análoga a la ecuación de Arrhenius de cinética química:

$$\eta = A e^{E_v/RT}$$

en la cual A es una constante dependiente del peso molecular y volumen molar del líquido, E_v es la "energía de activación" requerida para iniciar el flujo entre las moléculas, R es la constante de los gases y T es la temperatura absoluta. La energía de vaporización de un líquido es la energía requerida para eliminar una molécula del líquido, dejando un hueco detrás, igual en tamaño a la molécula que fue apartada. Se requiere mayor energía para romper los enlaces y permitir el flujo en líquidos compuestos de moléculas que son asociadas a través de puentes de hidrógeno. Estos enlaces son rotos a altas temperaturas por movimientos térmicos, y E_v disminuye marcadamente.

Al calentar una solución de CMC o HPMC se muestra el efecto normal de la viscosidad más baja hasta que la temperatura de gelación es alcanzada; a ese punto, la viscosidad de las soluciones aumenta rápidamente y flujos altamente tixotrópicos son observados [43]. El efecto observado de la temperatura en el rango de 0 a 45°C en soluciones que no poseen punto de gelado tiene aproximadamente una reducción del 3% en la viscosidad por aumento de un grado Celsius en la temperatura de la solución [29]. A diferencia de otros éteres de celulosa como la metilcelulosa que con el calentamiento coagulan, las soluciones de CMC no se alteran con este, sólo presenta variaciones de viscosidad, la cual disminuye al aumentar la temperatura. Bajo condiciones normales el efecto de la temperatura sobre la viscosidad es reversible.

En el siguiente apartado se hablará sobre algunas técnicas para la caracterización de materiales poliméricos utilizadas para el análisis de HPMC y CMC.

2. CARACTERIZACION DE POLIMEROS

De acuerdo a la definición original propuesta en 1969, por el Comité de Nomenclatura de la Confederación Internacional para el Análisis Térmico (ICTA) y posteriormente confirmado en 1978, el análisis térmico incluye un grupo de métodos analíticos por los cuales una propiedad física de una sustancia es determinada como una función de la temperatura mientras que la sustancia está sujeta a un programa de temperatura controlada. Así el análisis térmico involucra una determinación física [25].

Recientemente la aplicación del análisis térmico en la industria farmacéutica, específicamente para estudios de estabilidad, compatibilidad, preformulación y caracterización de activos y materias primas permite la evaluación del comportamiento interactivo de las especies químicas en estudio [16].

La velocidad y la temperatura a la que los materiales presentan transiciones físicas y químicas a medida que se calientan y enfrían, así como los cambios de energía y de los pesos involucrados en dichas transiciones, constituyen los métodos térmicos [35]. El calor actúa como catalizador.

Al someterse a un amplio intervalo de temperaturas, una sustancia puede sufrir cambios físicos y químicos, y reaccionar con la atmósfera circundante o desprender agua de cristalización y otros productos. Todos los cambios van acompañados por absorción o liberación de calor, algunos implican ganancia o pérdida de peso.

El análisis térmico es una herramienta poderosa para el estudio de polímeros. El número de fenómenos que pueden ser directamente estudiados (CDB, ATD y ATG) es impresionante. Lo típico de estos métodos es que solamente pequeñas cantidades de muestra son necesarios para el análisis.

2.1. Calorimetría Diferencial de Barrido

Los primeros calorímetros diferenciales de barrido fueron introducidos en 1964 por E. S. Watson y colaboradores de la compañía Perkin-Elmer [26]. Actualmente el barrido de la temperatura es controlado y los datos se registran y analizan por computadoras.

En el *Análisis Térmico Diferencial (ATD)* se miden las temperaturas de la muestra y del material de referencia (térmicamente inerte) en función de la temperatura programada. Cualquier transición de la muestra provoca una pérdida o ganancia de energía, con una correspondiente desviación de la temperatura de dicha muestra respecto a la de referencia. Esta diferencia de temperatura indica la temperatura a la que se registra un evento endotérmico o exotérmico [25].

En la *Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB)*, la muestra y el material de referencia también se someten a una temperatura cuyas variaciones están perfectamente programadas, cuando ocurre una transición en la muestra, se suministra o se elimina energía del portamuestras o del material de referencia, para mantener ambas sustancias a la misma temperatura dado que este suministro de energía es equivalente en magnitud a la ganancia o pérdida de energía por el evento térmico que sucede. El registro de esta energía de equilibrio proporciona una medición calorimétrica directa [26].

La CDB evalúa procesos exotérmicos y endotérmicos por ejemplo fusión, cristalización, transiciones de fase líquido-cristalino, y reacciones químicas (polimerización, despolimerización y degradación). Las transiciones de segundo orden (transiciones vítreas), son determinadas por análisis calorimétrico. Las cantidades termodinámicas, por ejemplo el calor específico o entalpía, son determinadas por esta técnica sin ningún problema [58, 69].

Los equipos de CDB y ATD son esquemáticamente representados en la Figura 2.1 La CDB se basa en el principio llamado "balanza nula"[26]. La temperatura del horno de la muestra es llevada a la misma que el horno de referencia por un ajuste continuo y automático de poder de calentamiento. Ambos hornos, el de referencia y de la muestra son calentados individualmente. Una señal registrada es

proporcional a la diferencia entre la energía de calentamiento debida a la muestra y a la referencia, dH/dt . En el sistema ATD, la muestra y la referencia son calentadas por una fuente de calor única. Las temperaturas son medidas por detectores conectados en los hornos que contienen al material de referencia y la muestra [69].

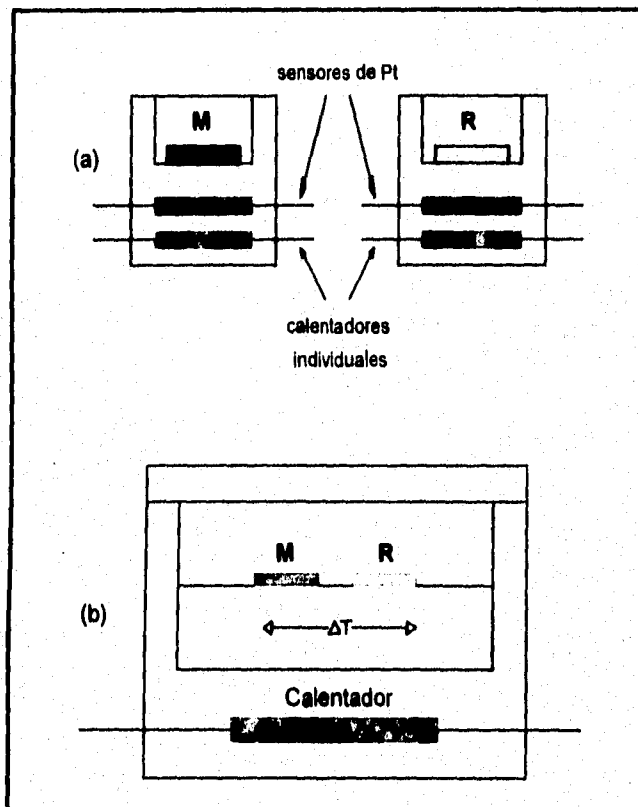


Figura 2.1. Representación esquemática de (a) CDB y (b) ATD actual. Las notaciones para la muestra y referencia son respectivamente M y R.

2.2. Análisis Termogravimétrico

La *Termogravimetría* es una técnica valiosa para la determinación del contenido de especies volátiles en materiales poliméricos y también para estudios de degradación de polímeros. En un análisis termogravimétrico, la masa de la muestra es registrada continuamente tanto como su temperatura.

El *Análisis Termogravimétrico* (ATG) proporciona una medición cuantitativa de cualquier cambio de peso asociado con una transición, respecto al tiempo o temperatura, debida a deshidrataciones o descomposiciones. Las variaciones de peso son resultado de la ruptura y/o formación de diversos enlaces físicos y químicos a temperaturas que producen el desprendimiento de materias volátiles o la formación de productos más pesados [69].

El ATG se realiza en una termobalanza que permite la medición continua del peso de la muestra como una función de la temperatura/tiempo. Los siguientes componentes son incluidos en un instrumento típico de TG: (a) balanza registradora; (b) horno; (c) controlador de la temperatura del horno; (d) computadora. Los hornos pueden ser llevados a temperaturas superiores a 2400°C o más en una gran variedad de atmósferas, incluyendo gases corrosivos. La sensibilidad de las balanzas es extremadamente buena, en el rango de μg , un ejemplo de este equipo es la Balanza Termogravimétrica Mettler TG 50.

Un ejemplo de un equipo para ATG se muestra en la Figura 2.2, en este equipo se registra el peso de la muestra continuamente a medida que se calienta hasta temperaturas elevadas. Las muestras se colocan en un portamuestras, que se conecta a una balanza de registro automático. La balanza incorpora un elemento que detecta cualquier desviación del fiel de la balanza con respecto a la posición de equilibrio. El transductor consta de un par de fotoceldas, una banda ranurada conectada al brazo de la balanza y una lámpara. Una vez que se ha establecido el equilibrio inicial, cualquier cambio del peso de la muestra hará que la balanza gire. Esto provoca que la banda se mueva, de tal manera que la luz incidente en ambas fotoceldas ya no sea igual. La señal resultante se amplifica y se retroalimenta con

una corriente a un motor de torsión de banda tirante (el punto de pivote de la balanza para restaurar el equilibrio de la balanza).

Cualquiera que sea el tipo de balanza, el recipiente de la muestra se monta dentro de un portamuestras estable a altas temperaturas que está situado en el interior del horno. Por lo regular se emplean tasas lineales de calentamiento de 5 a 10°C por minuto.

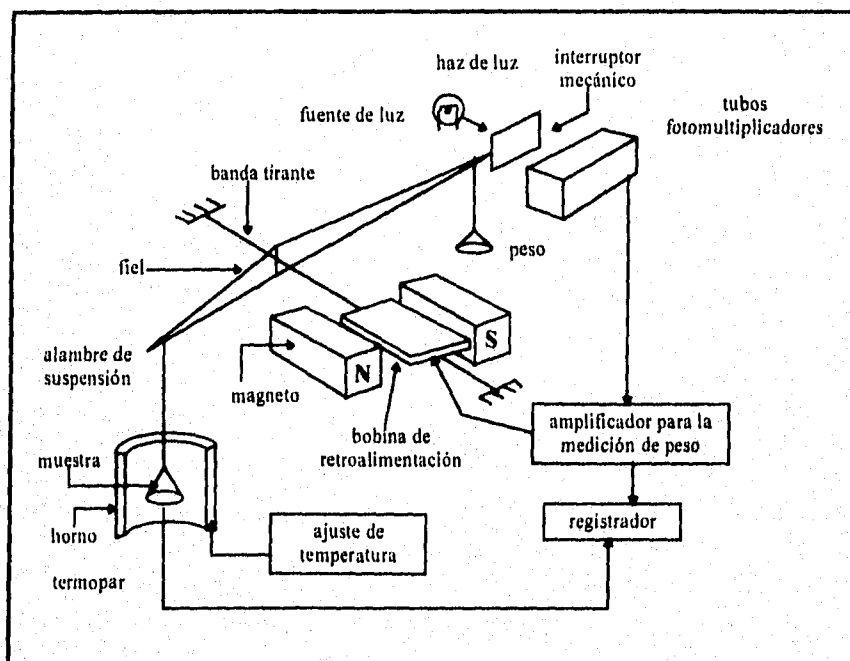


Figura 2.2. Diagrama esquemático del equipo de ATG con sensor óptico (Shimadzu Seisakusho, LTD).

Quizás las aplicaciones más importantes de los métodos termogravimétricos se encuentran en el estudio de polímeros. Los termogramas proporcionan información acerca de los mecanismos de descomposición de varias preparaciones poliméricas. En suma, los modelos de descomposición son característicos de cada clase de polímero y pueden ser utilizados para su identificación [58].

2.3. Viscosimetría y su importancia en la caracterización de materiales poliméricos

Durante muchos años llamó la atención la utilidad de la determinación de la viscosidad sobre soluciones poliméricas como una forma de caracterización. Las moléculas altamente poliméricas poseen la capacidad de aumentar la viscosidad del líquido en el cual están dispersos, cuando está presente en concentraciones bastante bajas. Esto es por supuesto, otra manifestación del carácter voluminoso de largas cadenas moleculares enrolladas aleatoriamente, la influencia del polímero sobre la viscosidad del medio está estrechamente relacionada a los efectos friccionales encontrados en sedimentación y difusión. Para las moléculas de alto peso molecular dentro de una serie dada de polímeros lineales homólogos se tiene que el aumento más alto en viscosidad es producido por la concentración de polímero.

En otras palabras, la viscosidad intrínseca, la cual representa la capacidad de un polímero para aumentar la viscosidad, aumenta con el peso molecular M ; de aquí que la determinación de la viscosidad proporciona una medida del peso molecular. Por lo tanto, un valor absoluto de peso molecular de un polímero si puede ser derivado de la viscosidad de la solución, siempre y cuando se utilicen estándares y procedimientos adecuados de calibración [24].

La dependencia de la viscosidad intrínseca con el peso molecular puede ser establecido más o menos empíricamente en cada caso individual por comparación con pesos moleculares determinados por uno de los métodos absolutos. No obstante, las determinaciones de viscosidad de soluciones diluidas son

extremadamente valiosas para la caracterización de grandes polímeros, como aquellos certificados por su uso extensivo [24].

Viscosidades a altas concentraciones (5 a 10%) son frecuentemente utilizadas para medidas empíricas del peso molecular. Existen diversos instrumentos para medir la viscosidad de diferentes materiales, sin embargo, es necesario elegir el apropiado para los límites de viscosidad que se encuentran en una aplicación determinada. El instrumento debe suministrar la información reológica requerida en los límites deseados de corte, tiempo bajo de corte y temperatura. Esto debe combinarse con facilidad de manejo, buena reproducibilidad y costo [54].

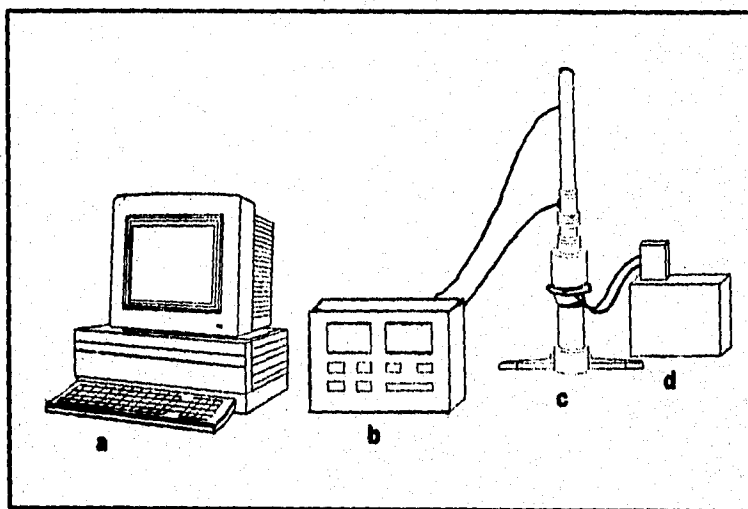


Figura 2.3. Esquema del viscosímetro utilizado; (a) computadora con programa, (b) controlador de temperatura, (c) rotor y (d) baño de aceite.

Para el caso particular de este estudio se utilizó un viscosímetro rotatorio, este se esquematiza en la Figura 2.3. Estos instrumentos dependen del hecho de que un cuerpo sólido rotatorio que se sumerge en un líquido se encuentra sujeto a una fuerza que es proporcional a la viscosidad del líquido.

Las ventajas de los viscosímetros rotatorios son: la velocidad de deslizamiento puede variarse sobre una amplia gama de valores y pueden hacerse mediciones continuas a una velocidad o una presión de deslizamiento dados durante mucho tiempo, lo que permite medir la dependencia con respecto al tiempo, además de la dependencia del deslizamiento respecto a la viscosidad.

En los siguientes párrafos se habla sobre los materiales utilizados y el seguimiento para obtener la información de las características físicas que presentan los polímeros estudiados.

3. MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS

A continuación se desglosan las actividades que se realizaron para la caracterización térmica y de viscosimetría de los polímeros en estudio.

En un estudio realizado en 1993 en FEZ-Cuauhtlán-FES-Zaragoza, por Velasco E. y colaboradores se determinó la influencia de diversos polímeros (entre ellos HPMC y CMC) en la liberación controlada de furosemida para la formulación de comprimidos, sin embargo en ese trabajo no se menciona el proveedor, la viscosidad, y propiedades relacionadas que permitan su elección para el mejor desempeño de la matriz hidrofílica, de aquí la importancia de conocer las propiedades de los polímeros para asegurar su calidad y desempeño [65].

Los estudios de preformulación son el primer paso en el desarrollo farmacéutico de una sustancia activa en alguna forma farmacéutica. Las propiedades físicas y químicas en un número de activos son investigados y sus estudios están dirigidos a identificar las propiedades críticas para seleccionar al candidato, y en combinación con excipientes que constituyen la formulación.

En este estudio se planteó como objetivo determinar la correlación entre la temperatura de inicio de degradación y la energía de descomposición con la viscosidad de polímeros hidrofílicos (CMC y HPMC) de diferente viscosidad.

La hipótesis propuesta es: Tanto la CMC como la HPMC son éteres de celulosa lo cual indica que poseen propiedades similares. Al someter estos polímeros a Análisis Térmico y de viscosimetría se genera información acerca de la relación entre la viscosidad y la estabilidad térmica junto con la energía necesaria para llevar a cabo la degradación de ellos.

En la figura 3.1 se presenta de manera resumida la metodología seguida, y a continuación la secuencia con más detalle.

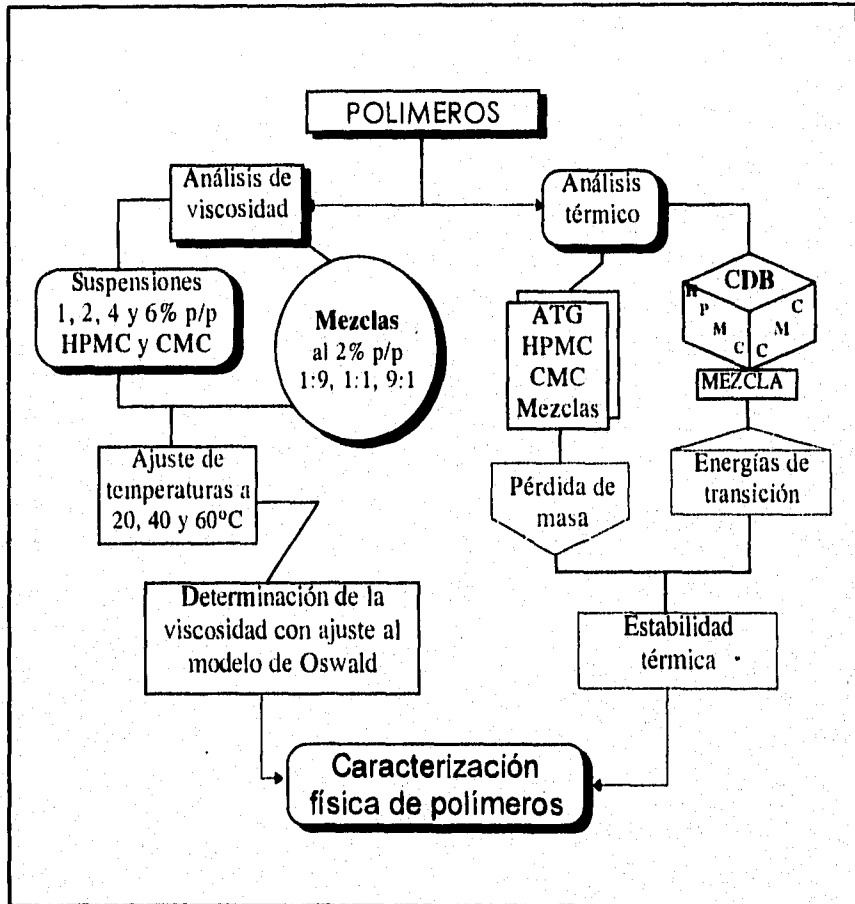


Figura 3.1. Metodología seguida para el estudio de polímeros hidrofílicos.

3.1. Materiales

Los materiales que se utilizaron fueron cinco muestras de hidroxipropilmetilcelulosa de dos proveedores y dos muestras de carboximetilcelulosa de sodio de un solo proveedor. Los dos tipos de HPMC del proveedor A estaban identificados como de 50 y 100 cP; los tres tipos de HPMC del proveedor B estaban identificados como de 10 000, 20 000 y 55 000 cP respectivamente. En cuanto a la CMC, el proveedor C identificó las dos muestras dentro de un intervalo de 200-400 y de 500-900 cP respectivamente, esto se muestra en la Tabla I, y en el Apéndice A están dadas las propiedades y especificaciones de los polímeros.

Para el estudio de caracterización de estos materiales se hizo una comparación entre los materiales del mismo tipo, es decir entre las cinco muestras de HPMC y por otro lado una comparación entre las dos muestras de CMC.

POLIMERO	VISCOSIDAD ETIQUETADA (cP)	PROVEEDOR
HPMC	50	A
HPMC	100	A
HPMC	10 000	B
HPMC	20 000	B
HPMC	55 000	B
CMC	200-400	C
CMC	500-900	C

Tabla I. Relación de polímeros utilizados para su caracterización

Con el fin de observar el efecto que ejerce un material sobre el otro en una mezcla binaria se prepararon tres mezclas a proporciones de 1:9, 1:1 y 9:1 entre HPMC de 100 cP y CMC de 500-900 cP lo cual se muestra en la Tabla II. Las proporciones se eligieron de esta forma ya que se deseaba observar el efecto que tiene mantener una relación mayor de un polímero sobre otro y viceversa, así mismo determinar qué ocurre cuando ambos materiales se encuentran en igualdad de concentración y saber cual de los dos tiene dominio sobre el otro, en las propiedades de análisis.

MEZCLAS DE POLIMEROS CMC 500-900 cP - HPMC 100 cP		
ANALISIS	PROPORCIONES	COMENTARIO
CDB	1:9	En la determinación de viscosidad para todas las mezclas se utilizó una solución al 2% en cada una de las proporciones.
ATG	5:5	
VISCOSIMETRIA	9:1	

Tabla II. Relación de mezclas binarias de polímeros para su caracterización física.

En el procedimiento de caracterización por Viscosimetría, Calorimetría Diferencial de Barrido y Análisis Termogravimétrico se evaluó primero a cada uno de los materiales por separado y posteriormente a las mezclas. En la Tabla II se presentan las mezclas de polímeros y las proporciones de estudio.

3.2. Equipo

En cuanto al equipo utilizado para la realización del estudio fue proporcionado por Celanese Mexicana S. A. y a continuación se enlista.

Analizador Térmico Diferencial Mettler DTA 30
 Balanza Termogravimétrica Mettler TG 50
 Balanza Microanalítica Mettler MT 5
 Controlador Mettler TC 11 TA Processor
 Software GraphWare TA 72PS.5
 Computadora 386, monitor SVGA
 Viscosímetro rotatorio marca Haake
 Baño de aceite Haake C
 Controlador de temperatura Haake F3
 Computadora Olivetti, monitor VGA
 Software Rotovisco RV20 Rot 2.3.16
 Balanza semianalítica Ohaus E4000D
 Sellador de portamuestras para muestras no volátiles
 Portamuestras de aluminio de 40 µl
 Nitrógeno de alta pureza "sigma"

3.3. Determinación de la viscosidad

Para la determinación de la viscosidad a diferentes concentraciones y a diferentes temperaturas para cada uno de los lotes de HPMC y CMC se prepararon las soluciones a 1, 2, 4 y 6% p/p, ajustando la temperatura a 20, 40 y 60°C, para cada una de las soluciones, posteriormente se introdujo la muestra en la celda del viscosímetro y se procedió a la lectura, previa identificación con los parámetros a determinar en el programa del equipo. Con los datos registrados se obtuvo un gráfico de concentración contra viscosidad a diferentes temperaturas.

Se realizó de igual forma la determinación para las diferentes mezclas (relaciones 1:9, 1:1, 9:1 de CMC-HPMC) de polímeros, a la concentración del 2%, con los resultados se ajustó la ecuación de Ostwald que tiene la forma:

$$\eta = \eta_0 (\dot{\gamma})^n$$

Donde η_0 es la viscosidad en el régimen Newtoniano y $\dot{\gamma}$ es la tasa de deformación y η es la viscosidad calculada de acuerdo al modelo de Ostwald, el exponente n es un índice de la desviación del comportamiento newtoniano de flujo. La ley de potencia empírica que siguen los líquidos pseudoplásticos está representada por la siguiente ecuación, donde a es el coeficiente del modelo de Ostwald.

$$\dot{\gamma} = a\tau^n$$

3.4. Caracterización por Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB)

Para el análisis por CDB se pesaron entre 2.5 y 3 mg de cada polímero en una balanza microanalítica; cada muestra se encapsuló en un portamuestras de aluminio de 40 μL y fue sometida a un calentamiento de 30 a 500°C en un ATD 30 con una tasa de calentamiento de 10°C/min, bajo una atmósfera inerte (40 cc/min de nitrógeno).

A las transiciones observadas se les determinó la temperatura de inicio de descomposición (T_i) así como el calor de transición asociado a la degradación (ΔH).

Se procedió de igual forma para el análisis de las mezclas de polímeros CMC-HPMC en las relaciones 1:9, 1:1 y 9:1 con una concentración del 2%.

3.5. Caracterización por Análisis Termogravimétrico (ATG)

Para el análisis por Termogravimetría se pesaron entre 3 y 6 mg de muestra y se colocaron en un portamuestras de aluminio abierto, utilizando para su análisis, una Balanza Termogravimétrica TG 50, con un flujo de nitrógeno de 200 cc/min, el calentamiento se realizó desde 30 hasta 500°C. En este estudio se evaluó la temperatura de inicio de descomposición para cada material.

El procedimiento para la evaluación de las mezclas de polímeros CMC-HPMC (proporciones 1:9, 1:1 y 9:1) fue el mismo que para los materiales individuales.

Enseguida se presentarán los resultados obtenidos por Calorimetría Diferencial de Barrido, Análisis Termogravimétrico y Viscosimetría de los polímeros estudiados.

4. RESULTADOS Y ANALISIS

En esta sección se proporciona la información respecto a la determinación por CDB, ATG y Viscosimetría de cada uno de los polímeros, así como de las mezclas binarias de CMC con HPMC.

En primer término se presenta una tabla de los resultados obtenidas por CDB y ATG, ahí misma se dan los valores de viscosidad calculada, comparados con la que reporta el proveedor; enseguida se muestran los termogramas respectivos y su análisis, posteriormente se habla sobre los datos obtenidas por viscosimetría y su discusión.

4.1. Resultados y análisis del Análisis Térmico

El peso de cada muestra de polímero fue alrededor de 3 mg para las muestras analizadas por CDB y para análisis por ATG fue alrededor de 5 mg. En la Tabla III se muestran los resultados por CDB y ATG de polímeros. Sólo para la CMC se presenta una segunda temperatura y un segundo ΔH puesto que este material presentó dos eventos térmicos. La temperatura de inicio de los eventos térmicos para muestras de HPMC fue cerca de los 300°C, para muestras de CMC alrededor de 272°C y cerca de 367 y 369°C para el primero y segundo pico; para las mezclas de CMC-HPMC la temperatura de inicio fue alrededor de 276 y 281.8°C. Las entalpías para las muestras de HPMC fueron muy variables encontrándose en el intervalo de 88 hasta 388°C, para las muestras de CMC la entalpía fue similar siendo de alrededor de las 650°C para el primer pico y cerca de las 235°C para el segundo. En cuanto a la entalpía de las mezclas también fue variable entre 244.3 y 842°C.

MATERIAL	VISCOSIDAD REPORTADA POR EL PROVEEDOR (cP)	ANALISIS TERMICO	EVENTO 1		EVENTO 2		VISCOSIDAD al 2% y 20°C	
			TEMPERATURA DE INICIO DE DESCOMPOSICION (°C)	ΔH (J/g)	TEMPERATURA DE INICIO DE DESCOMPOSICION (°C)	ΔH (J/g)	α	η_0 (cP)
HPMC	50	CDB	318.9	114.8			-0.1201	52.3
		ATG	338.0					
	100	CDB	358.3	88.5			-0.0084	102.2
		ATG	340.0					
	10 000	CDB	317.4	303.9			-0.4025	10830.9
		ATG	337.0					
	20 000	CDB	297.9	388.8			-0.4916	22826.6
		ATG	335.4					
55 000	CDB	346.8	89.7	-0.7557	93129.9			
	ATG	338.7						
CMC	200-400	CDB	374.2	675.9	369.1	228.3	-0.2987	460.5
		ATG	272.0					
	500-900	CDB	272.1	647.0	367.1	245.4	-0.4175	1709.0
		ATG	278.0					
CMC ² -HPMC ¹	1:9	CDB	281.8	244.3			-0.2360	-335.53
		ATG	280.0					
	1:1	CDB	276.4	842.4			-0.3235	1085.7
		ATG	276.0					
9:1	CDB	276.6	775.9	-0.3846	1966.8			
	ATG	276.0						

HPMC¹ viscosidad de 100 cP y CMC² viscosidad de 500-900 cP.

Tabla III. Datos obtenidos del análisis térmico de los diferentes tipos de polímeros.

A continuación se muestran los termogramas obtenidos del análisis por CDB y ATG para cada uno de los polímeros en estudio.

En la Figura 4.1 se muestran los termogramas obtenidos por Calorimetría y Termogravimetría de las cinco muestras de hidroxipropilmetilcelulosa: HPMC 50, HPMC 100, HPMC 10 000, HPMC 20 000 y HPMC 55 000. Todos los materiales de HPMC mostraron un sólo pico, la HPMC 50 presenta una exoterma a 318.9°C con un ΔH de 114.8 J/g. En este termograma no se aprecia un pico bien definido debido probablemente a la diferencia de pesos moleculares en la muestra de estudio, pareciera que existen dos picos sobrepuestos siendo el primero más pequeño que el segundo, sin embargo en el análisis por ATG no se observa un segundo cambio de pendiente por lo que se caracterizó como degradación debido a un sólo material.

En el comportamiento térmico del HPMC 100 se observa una exoterma a 358.3°C con un ΔH de 88.5 J/g, en este polímero también se observa sobreposición de dos picos pero al realizar el análisis por termogravimetría no se ve un segundo cambio de pendiente, presentándose pérdida de material en el intervalo de temperatura estudiado por lo que se caracteriza al evento como degradación del polímero, suponiendo que el material también presenta una mezcla de pesos moleculares.

El HPMC 10 000 presenta una exoterma a 317.4°C con un ΔH de 303.9 J/g; el termograma muestra una ligera señal de que existe sobreposición del comportamiento de dos materiales con diferente de peso molecular, pero al someter al polímero a ATG no hay evidencia de un segundo cambio de pendiente, existiendo pérdida de material por lo que se caracterizó el evento como degradación térmica.

El HPMC 20 000 presenta un evento exotérmico a 297.9°C con un ΔH de 388.8 J/g, en el termograma ya no se observan picos sobrepuestos, lo que hace pensar que el material presenta en su mayor parte predominancia de un peso molecular, al realizar el examen por análisis termogravimétrico se presenta pérdida de masa por lo que se caracteriza como descomposición del material.

El HPMC 55 000 presenta un evento exotérmico a 346.8°C con un ΔH de 89.7 J/g, en el termograma no se observa sobreposición de picos, al realizar el análisis por ATG se presenta pérdida de masa con un inicio de temperatura a 338.7°C por lo que se caracteriza como degradación del polímero, el termograma no presenta doble cambio de pendiente por lo que la descomposición es debida a un sólo material.

Para las muestras de HPMC, el comportamiento térmico es muy parecido, ya que se presenta una sola exoterma y la viscosidad reportada en el marbete parece no tener influencia en la estabilidad, ya que al someterlos a examen termogravimétrico todas las muestras sufren pérdida de material hasta en un 90%; por otro lado la forma del pico es bastante similar para todos los polímeros de HPMC, aunque las temperaturas de inicio se mantienen en un rango de 88.5°C hasta 388°C.

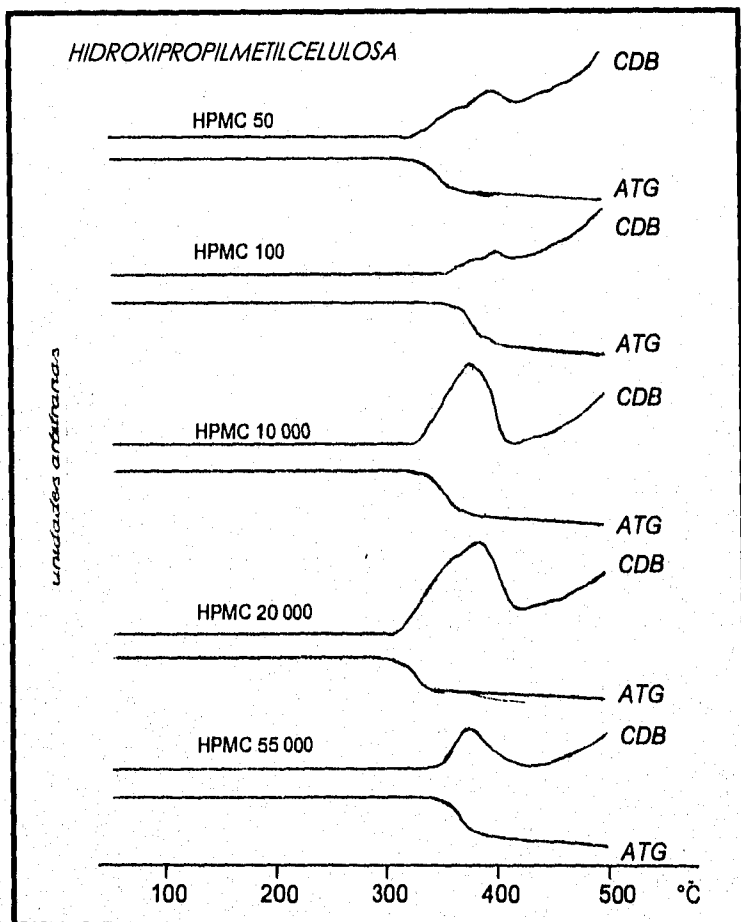


Figura 4.1. Análisis por CDB y ATG para hidroxipropilmetilcelulosa.

En la Figura 4.2 se muestra la caracterización del comportamiento térmico de la Carboximetilcelulosa de sodio por Calorimetría y termogravimetría de: CMC 200-400 y CMC 500-900, observándose en ambos casos dos eventos exotérmicos. Para la CMC 200-400 el primer evento se presenta a 374.2°C con un ΔH de 675.9 J/g y el segundo a 369.1°C con un ΔH de 228.3 J/g, en este material se observa que los picos

pueden corresponder a distribuciones de peso molecular diferentes ya que al realizar el análisis por termogravimetría no se verifica un segundo cambio de pendiente. Esta muestra pierde peso hasta en un 50% por lo que se caracteriza como degradación.

En cuanto a la muestra de CMC 500-900 el primer evento tiene una temperatura de inicio de 272.1°C con un ΔH de 647.0 J/g y el segundo de 367.1°C con un ΔH de 245.4 J/g, esto es debido a que el material presenta al menos dos distribuciones de peso molecular, siendo el segundo evento más estable térmicamente. Al realizarse la determinación por termogravimetría no se presenta un segundo cambio de pendiente por lo que los picos observados por CDB corresponden al mismo material. La curva TG muestra que se pierde hasta un 80% del polímero y fue caracterizado como degradación térmica.

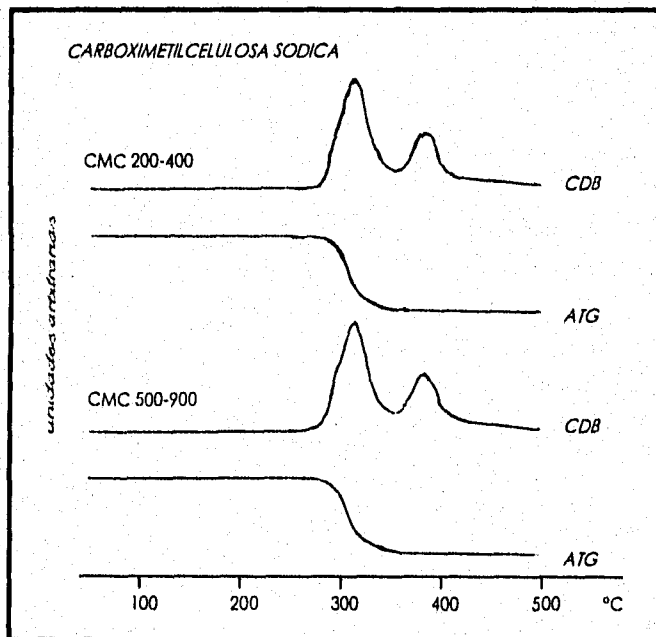


Figura 4.2. Análisis por CDB y ATG para carboximetilcelulosa sódica.

En la Figura 4.3 se muestra el análisis térmico por CDB y ATG de las mezclas de polímeros: a) CMC 500-900 - HPMC 100 relación 1:9, b) CMC 500-900 - HPMC 100 relación 1:1, c) CMC 500-900 - HPMC 100 relación 9:1.

Para la mezcla (1:9) de CMC 500-900 - HPMC 100 se verifica el inicio de un pico a 281.8°C con un ΔH de 244.3 J/g, en la cual se observa un ensanchamiento después de los 350°C debido a la presencia de HPMC y al realizar el análisis por TG se visualizan claramente dos cambios de pendiente habiendo pérdida de masa hasta en un 90% por lo que el suceso térmico se caracterizó como degradación térmica.

Para la mezcla (1:1) de CMC 500-900 - HPMC 100 se presenta una exoterma a 276.4°C y con un ΔH de 842.4 J/g, en el área bajo la curva se observa la sobreposición de tres comportamientos debido a la presencia del HPMC que se localiza entre los picos que corresponde a la CMC, al realizar el análisis termogravimétrico se registran dos cambios de pendiente, lo que comprueba la existencia de dos materiales dentro de la mezcla, registrándose pérdida de masa hasta un 70%, caracterizando dicho evento como descomposición.

Para la última mezcla (9:1) de CMC 29 - HPMC 100, el evento exotérmico se inicia a 276.6°C con un ΔH de 775.9 J/g, donde se observa nuevamente la sobreposición de picos debido a la presencia de los dos materiales, aquí se ve más definido el primer pico correspondiente a la CMC y los dos restantes simulan el alargamiento del primero; en la determinación termogravimétrica se verifica un segundo cambio de pendiente lo que comprueba la presencia de dos materiales en la muestra, la pérdida de masa alcanza hasta un 65%, por lo anterior se caracteriza como descomposición.

Al hacer la comparación entre los resultados de las tres mezclas se observa un mejor desempeño en la mezcla CMC 29 - HPMC 100 1:9 ya que es más estable térmicamente, aunque la degradación del material es en alto porcentaje.

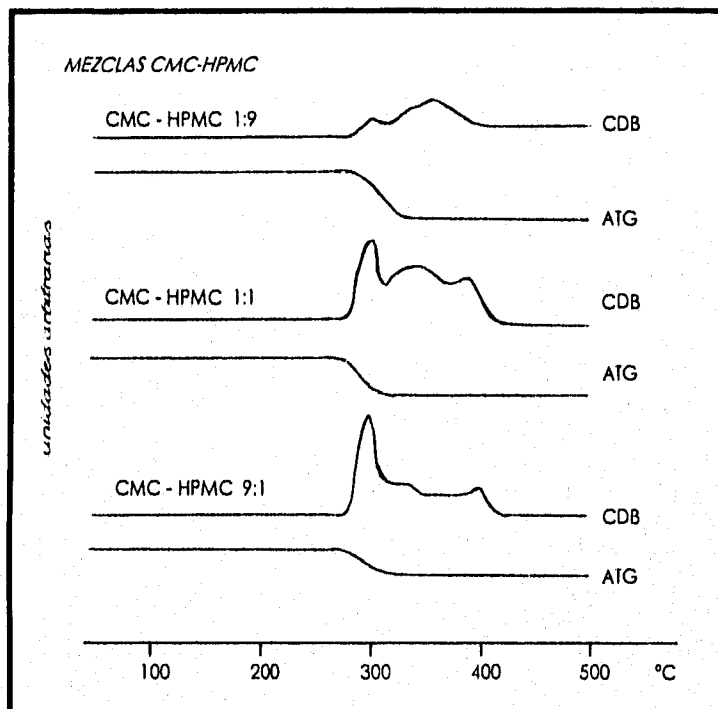


Figura 4.3. Análisis por CDB y ATG de mezclas de CMC-HPMC.

4.2. Resultados y análisis de Viscosimetría

Los datos obtenidos con el viscosímetro fueron procesados en el programa matemático MATLAB, para obtener el modelo de mejor ajuste por medio de Transformadas de Fourier. En las siguientes tablas se observa que la viscosidad calculada aumenta conforme aumenta la concentración de la suspensión, así mismo se muestran coeficientes de determinación altos; a medida que aumenta la temperatura, la viscosidad disminuye, mostrando que los coeficientes del modelo de Ostwald son proporcionales al aumento de la viscosidad.

MUESTRA	TEMPERATURA (°C)	CONCENTRACION (% p/p)	COEFICIENTE DEL MODELO DE OSTWALD (a)	VISCOSIDAD CALCULADA (cP)	r ²
1	20	1	-0.2095	83.1	0.9927
2		2	-0.2987	460.5	0.9997
3		4	-0.4788	6338.3	0.9995
4		6	-0.5158	23481.6	0.9995
5	40	1	-0.1427	35.7	0.9810
6		2	-0.2527	208.8	0.9982
7		4	-0.3766	2447.7	0.9968
8		6	-0.4680	9378.1	0.9993
9	60	1	-0.2089	35.6	0.9847
10		2	0.2714	142.2	0.9793
11		4	-0.3591	1370.6	0.9975
12		6	-0.4253	6233.8	0.9992

Tabla IV. Resultados de viscosidad de la carboximetilcelulosa de sodio de 200-400 cP.

MUESTRA	TEMPERATURA (°C)	CONCENTRACION (% p/p)	COEFICIENTE DEL MODELO DE OSTWALD (a)	VISCOSIDAD CALCULADA (cP)	r ²
1	20	1	-0.2898	326.4	0.9990
2		2	-0.4117	1709.0	0.9993
3		4	-0.5436	28171.2	0.9985
4		6	-0.8475	188670.7	0.9433
5	40	1	-0.2491	166.3	0.9776
6		2	-0.3781	1406.8	0.9997
7		4	-0.4850	13228.0	0.9983
8		6	-0.6057	55831.9	0.9982
9	60	1	-0.2025	81.1	0.9971
10		2	0.1915	223.3	0.9656
11		4	-0.4417	7077.8	0.9989
12		6	-0.5645	33149.2	0.9982

Tabla V. Resultados de viscosidad de la carboximetilcelulosa de sodio de 500-900 cP.

MUESTRA	TEMPERATURA (°C)	CONCENTRACION (% p/p)	COEFICIENTE DEL MODELO DE OSTWALD (a)	VISCOSIDAD CALCULADA (cP)	r ²
1	20	1	-0.2537	95.1	0.9948
2		2	-0.4025	10830.9	0.9957
3		4	1.0e+003*-0.0018	1.080	0.9132
4		6	1.0e+003*-0.0026	3.2278	0.9957
5	40	1	-0.3209	408.2	0.9706
6		2	-0.4208	8478.1	0.9896
7		4	1.0e+004*-0.0003	1453.2	0.9671
8		6	1.0e+004*-0.003	1453.2	0.9553
9	60	1	-0.2858	429.1	0.9990
10		2	0.4258	4270.2	0.9954
11		4	-0.6439	81316.1	0.9972
12		6	-1.1436	204930.5	0.9373

Tabla VI. Resultados de viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa de 10 000 cP.

MUESTRA	TEMPERATURA (°C)	CONCENTRACION (% p/p)	COEFICIENTE DEL MODELO DE OSTWALD (a)	VISCOSIDAD CALCULADA (cP)	r ²
1	20	1	-0.3155	807.0	0.9920
2		2	-0.4916	22826.6	0.9977
3		4	1.2483	824638.7	0.9975
4		6	1.3325	463511.1	0.9979
5	40	1	-0.3362	946.5	0.9898
6		2	-0.5204	12821.2	0.9944
7		4	1.1675	503130.1	0.9950
8		6	1.5829	615051.8	0.9846
9	60	1	-0.2909	249.4	0.9926
10		2	0.5164	7727.3	0.9301
11		4	-0.9463	253685.9	0.9453
12		6	-1.5748	148567.2	0.9426

Tabla VII. Resultados de viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa de 20 000 cP.

LILIA SILVA CUELLAR

MUESTRA	TEMPERATURA (°C)	CONCENTRACION (% p/p)	COEFICIENTE DEL MODELO DE OSTWALD (α)	VISCOSIDAD CALCULADA (cP)	r ²
1	20	1	-0.5749	7663.3	0.9979
2		2	-0.7561	93120.9	0.9975
3		4	1.0e+003*-0.0013	1056.2	0.9973
4		6	1.0e+004*-0.0013	2432.8	0.9699
5	40	1	-0.5184	5043.9	0.9970
6		2	-0.6716	51864.2	0.9646
7		4	-0.9199	10990.0	0.9775
8		6	-1.1364	604702.2	0.9971
9	60	1	-0.4680	1690.8	0.9979
10		2	-0.6790	39573.5	0.9989
11		4	-1.0975	394536.4	0.9828
12		6	-1.0992	512127.4	0.9650

Tabla VIII. Resultados de viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa de 55 000 cP.

MUESTRA	TEMPERATURA (°C)	CONCENTRACION (% p/p)	COEFICIENTE DEL MODELO DE OSTWALD (α)	VISCOSIDAD CALCULADA (cP)	r ²
1	20	1	-0.1435	19.4	0.9973
2		2	-0.1191	52.3	0.9142
3		4	-0.1230	444.6	0.9807
4		6	-0.0549	1233.4	0.9142
5	40	1	-0.3075	1.9	0.9330
6		2	-0.0050	21.0	0.5959
7		4	-0.1029	28.21	0.0315
8		6	-0.1036	1028.3	0.9904
9	60	1	-0.0621	2.21	0.9602
10		2	0.1940	20.5	0.0515
11		4	-1.1312	203.8	0.1807
12		6	-1.1204	989.8	0.9805

Tabla IX. Resultados de viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa de 50 cP.

MUESTRA	TEMPERATURA (°C)	CONCENTRACION (% p/p)	COEFICIENTE DEL MODELO DE OSTWALD (α)	VISCOSIDAD CALCULADA (cP)	r^2
1	20	1	-0.0029	6.5	0.0057
2		2	-0.0124	102.4	0.1466
3		4	-0.0769	534.1	0.9103
4		6	-0.1227	1873.5	0.9839
5	40	1	-0.0971	21.7	0.3800
6		2	-0.0389	60.5	0.5225
7		4	-0.0865	435.2	0.9743
8		6	-0.1563	3084.7	0.9895
9	60	1	-0.1161	4.8	0.2196
10		2	-0.0797	32.2	0.9575
11		4	-0.1686	706.1	0.9949
12		6	-0.1749	2125.3	0.9943

Tabla X. Resultados de viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa de 100 cP.

En la Tabla XI se presentan los resultados para las nueve mezclas a tres proporciones, teniendo que la viscosidad es mayor en la mezcla CMC-HPMC 9:1 y el coeficiente del modelo de Ostwald es proporcional al aumento de viscosidad de las mezclas. En todas las mezclas se obtuvieron coeficientes de correlación cercanos a la unidad.

MUESTRA	TEMPERATURA (°C)	CONCENTRACION (% p/p)	COEFICIENTE DEL MODELO DE OSTWALD (α)	VISCOSIDAD CALCULADA (cP)	r^2
1	20	1:9	-0.2362	335.3	0.9970
2	40		-0.1785	136.1	0.9994
3	60		-0.1805	89.5	0.9939
4	20	1:1	-0.3235	1085.7	0.9995
5	40		-0.2821	527.7	0.9997
6	60		-0.2564	278.0	0.9986
7	20	9:1	-0.3848	1967.9	0.9995
8	40		-0.3646	1140.6	0.9997
9	60		-0.3016	523.9	0.9993

Tabla XI. Resultados de viscosidad de las mezclas de CMC 500-900 cP y HPMC 100 cP.

5. CONCLUSIONES

Para evitar problemas durante el desarrollo de medicamentos, las pruebas físicas de excipientes deben incluirse como parte de los procesos de desarrollo.

De acuerdo a los resultados por Calorimetría Diferencial de Barrido, Análisis Termogravimétrico y Viscosimetría se determinó que las muestras de CMC no presentan diferencias en su comportamiento térmico, sin embargo las muestras de HPMC presentan variabilidad en los eventos térmicos, en tanto que las entalpías de descomposición son directamente proporcionales al aumento de viscosidad en ambos polímeros y sus mezclas. Las técnicas utilizadas permiten caracterizar el comportamiento de polímeros hidrofílicos, así como suspensiones de los mismos.

Después de un análisis de correlación de los resultados de análisis térmico (CDB y ATG) y viscosidad se encontró que: (1) No existe correlación entre la temperatura de inicio de descomposición y la viscosidad reportada por el proveedor de los diferentes polímeros de HPMC y CMC, y (2) Si hay correlación entre la energía de transición, la constante del modelo de Ostwald y la viscosidad etiquetada.

Con base a los resultados se concluye que ambos polímeros son estables alrededor de 300°C y que sus mezclas también son estables hasta esa temperatura. Por lo cual, para una formulación de tabletas de liberación controlada como es el fin de este estudio, los polímeros caracterizados son recomendados y en orden de elección primeramente el HPMC 100, seguido de HPMC 55 000 porque sus temperaturas de inicio de degradación son mayores en comparación a la de los otros materiales. En cuanto a la CMC, se recomienda la CMC 200-400 y en cuanto a las mezclas no hay mucha diferencia y se toma la proporción 1:9 de CMC-HPMC como la más estable.

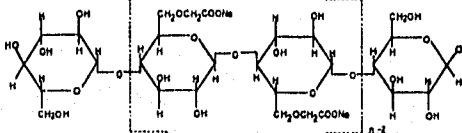
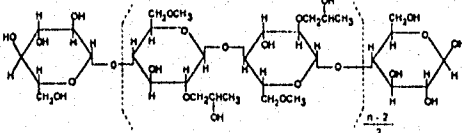
6. BIBLIOGRAFIA

1. Aker J. M., "Preformulation testing of solid oral dosage form drug". Can. J. Pharm. Sci., 11(1), 1-10 (1976).
2. Anberg M. et al., "Evaluation of heat conduction microcalorimetry in pharmaceutical stability studies. III. Crystallographic changes due to water vapour uptake in anhydrous lactose powder". Int. J. Pharm., 73, 209-220 (1991).
3. Billmeyer F. W., Textbook of Polymer Science, pp 159-200, John Wiley & Sons., New York (1984).
4. Blecher L., "Excipients-The Important components". Pharmaceutical Processing, January 12(1), 6 (1995)
5. Blecher L., "Pharmaceutical excipients-producers and user strengthen their voice". Pharm. Tech., 17(2), 38-39 (1993).
6. Bodmeir R. and Wong W., "Flocculation of aqueous colloidal polymer dispersions used in the coating of solid dosage forms with water-soluble polymers". V Gèrne Congrèss International de Technologie Pharmaceutique Exposés Du 4 Jun 1992, Paris 2-4 Jun, 239-250 (1992).
7. Bolhuis G. K. et al., "Effect of variation of degree of substitution, crosslinking and purity on the disintegration efficiency of sodium starch glycolate". Acta Pharmaceutica Technologica, 30(1), 24-32 (1984).
8. Bothner H. et al., "Rheological characterization of tear substitutes". Drug Dev. Ind. Pharm., 16(5), 755-768 (1990).
9. Brennan W. P. et al., "An overview of the calorimetric purity measurement". Purity Determinations by Thermal Methods, ASTM STP 838, R. L. Blaine and C. K. Schoff, Eds., American Society for Testing and Materials, 5-15 (1984).
10. Brittain H. G. et al., "Physical characterization of pharmaceutical excipients; practical examples". Pharm. Tech., 15(10), 38-52 (1991).
11. Brittain H. G., "Functionality testing of excipient materials". Pharm. Tech., 17(7), 66-70 (1993).
12. Brittain H. G., "Raw materials". Drug Dev. Ind. Pharm., 15(13), 2083-2103 (1989).
13. Cotton M. L. et al., "Drug-excipient interaction study of analapril maleate using thermal analysis and scanning electron microscopy" Int. J. Pharm., 40, 129-142 (1987).
14. Craig D. Q. M. and Newlon J. M., "Characterisation of polyethylene glycols using differential scanning calorimetry". Int. J. Pharm., 74, 33-41 (1991).
15. Cruz H. R. M. y Mijangos S. F., "La calorimetría diferencial de barrido. Algunos fundamentos y posibles alternativas de uso en el área farmacéutica". Tópicos de Investigación y Posgrado, III(4), 14-18 (1994).
16. Cruz H. R. M., Estudio por Calorimetría Diferencial de Barrido de mezclas antihistamínico-excipientes para compresión directa. FES-Zaragoza, UNAM, México, México. Tesis de licenciatura de Química Farmacéutica Biólogo (1993), 83 pág.
17. Chambliss W. G., "The characterization of raw materials". Pharm. Tech., 18(6), 83-86 (1984).
18. Chowhan Z. T. et al., "Harmonization of excipient standards and test methods: challenges and progress". Pharm. Tech., 18(6), 78-96 (1993).
19. Chowhan Z. T. et al., "Role of binders in moisture-induced hardness increase in compressed tablets and its effect on *in vitro* disintegration and dissolution". J. Pharm. Sci., 69, 1-4 (1980).
20. Chowhan Z. T., "Excipients and their functionality in drug product development". Pharm. Tech., 17(9), 72-82 (1993).
21. Deasy P. B. and Quigley K. J., "Rheological evaluation of deacetylated gellan gum (Gelrite) for pharmaceutical use". Int. J. Pharm., 73, 117-123 (1991).
22. El-Shaltowy H. H. et al., "Erythromycin-direct compression excipient: preformulation stability screening using differential scanning calorimetry". Drug Dev. Ind. Pharm., 8(6), 937-947 (1982).

23. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 5a. ed., México (1988), pág. 289-290, 295-304.
24. Flory P. J. Principles of Polymer Chemistry, pp 29-63, Cornell University Press, New York (1964), .
25. Ford J. L. and Timmins P., Pharmaceutical Thermal Analysis, Techniques and Applications. pp 136-148, Ellis Horwood Limited, London (1989).
26. Gedde U. W., "Thermal analysis of polymers". Drug Dev. Ind. Pharm., 16(17), 2465-2486 (1990).
27. Giron D., "Thermal analysis in pharmaceutical routine analysis". Acta Pharm. Jugosl., 40, 95-157 (1990).
28. Glissinger D. and Stamm A., "A comparative evaluation of the properties of some tablet disintegrants" Drug Dev. Ind. Pharm., 6(5), 511-536 (1980).
29. Greminger G. K. and Krumel K. L. "Alkyl and Hydroxyalkylalkylcellulose". In Handbook of Water-Soluble Gums and Resins. pp 3-23, By Davidson R. L., McGraw-Hill Book Company, New York (1980), Chapter 3.
30. Handbook of Pharmaceutical Excipients. The Pharmaceutical Society of Great Britain, 10th ed., (1983).
31. Helman J., Farmacotecnia, Teoría y Práctica. pág. 495-501. 4a. edición, CECSA, México (1984).
32. Hogan J., "Hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology". Drug Dev. Ind. Pharm., 15(6&7), 975-999 (1989).
33. Jespersen N., "Thermal and calorimetric methods of analysis". pp 523-545 In Instrumental Analysis. By Christian G. D. y O'Reilly J. E., 2nd ed., Allyn and Bacon, Inc. New York (1986),.
34. Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, pp 143-153, vol. 5, 2nd ed., John Wiley and Sons., New York (1978).
35. Lindenbaum S., "Calorimetry in Pharmaceutical Research and Development". pp 233-248 In Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, By Swarbrick J. and Boylan J. C., Marcel Dekker, New York (1988).
36. Liu Ch. et al., "Properties of hydroxypropylmethylcellulose granules produced by water spraying". Int. J. Pharm., 100, 241-248 (1993).
37. Mallick A. W. et al., "Excipient testing and standardization: A company's perspective on corporate global standardization". Pharm Tech., 18(6), 64-76 (1994).
38. Martin A., Physical Pharmacy, 4th ed., Lea & Febiger, London (1993).
39. Martindale W., The Extrapharmacopoeia. pp 453-464, 950-951, 955-956, 28th ed. The Pharmaceutical Press, London (1982).
40. Mitchell K. et al., "Differential thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose gels: influence of water content and propranolol hydrochloride". J. Pharm. Pharmacol., 41, 59P (1989).
41. Mitchell K. et al., "The influence of concentration on the release of drugs from gels and matrices containing Methocel®". Int. J. Pharm., 100, 155-163 (1993).
42. Mitchell K. et al., "The influence of drugs on the properties of gels and swelling characteristics of matrices containing methylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose". Int. J. Pharm., 100, 165-173 (1993).
43. Mitchell K. et al., "The influence of substitution type on the performance of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in gels and matrices". Int. J. Pharm., 100, 143-154 (1993).
44. Mitchell K. et al., "The influence of the particle size of hydroxypropylmethylcellulose K15M on its hydration and performance in matrix tablets". Int. J. Pharm., 100, 175-179 (1993).
45. Najib N. M. et al., "Physicochemical characterization of ibuprofen-polyvinylpyrrolidone dispersions". Int. J. Pharm., 45, 139-144 (1988).
46. Nathier-Dufour N. et al., "Comparison of sieving and laser diffraction for the particle size measurements of raw materials used in foodstuff". Powder Tech., 76, 191-200 (1993).

47. Nyqvist H., "Preformulation studies of drug substance for solid dosage forms". Drug Dev. Ind. Pharm., 15(6&7) 957-964 (1989).
48. Parrott E., *Pharmaceutical Technology: Fundamental Pharmaceutics*. pág. 11-15, Burgess Publishing Company, Minneapolis Iowa (1970).
49. Pennington A. K. et al., "The influence of solution viscosity on nasal spray deposition and clearance". Int. J. Pharm., 43, 221-224 (1988).
50. Pesonen T. and Paronen P., "The effect of particle and powder properties on the mechanical properties of directly compressed cellulose tablets". Drug Dev. Ind. Pharm., 16(1), 31-54 (1990).
51. Rácz I., *Drug Formulation*. pp 226-228, John Wiley & Sons., New York (1989).
52. Ranga Rao K. V. et al., "Cellulose matrices for zero-order release of soluble drugs". Drug Dev. Ind. Pharm., 14(15-17), 2299-2320 (1988).
53. Rippie E. D., "Polvos". En Remington Farmacia. pág. 2157-2164. Por Remington J., Vol. 2; 17a. ed. Médica Panamericana, Buenos Aires (1990).
54. Rodríguez F., *Principios de Sistemas de Polímeros*. pág. 485-495, 2a. ed., El Manual Moderno; México (1984).
55. Schott H. E. D., "Reología". En Remington Farmacia. pág. 485-495. Por Remington J. Vol. 2 17a. ed., Médica Panamericana, Buenos Aires (1990).
56. Shah N. H. et al., "Carboxymethylcellulose; effect of degree of polymerization and substitution on tablet disintegration and dissolution". J. Pharm. Sci., 70(6), 611-613 (1981).
57. Sheskey P. J. et al., "Use of roller compaction in the preparation of controlled-release hydrophilic matrix tablet containing methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose polymers". Pharm. Tech., 18(9), 132-150 (1994).
58. Skoog D. A., *Principles of Instrumental Analysis*. pp 713-721. Saunders College Publishing, New York (1985).
59. Smaltenbroek A. J. et al., "The effect of particle size of disintegrants on the disintegration of tablets". Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 3(116), 172-175 (1981).
60. Smolinke S. C. *Handbook of Food, Drug, and Cosmetic Excipients*. pp 71-74. CRC Press, New York (1992).
61. Stelzer G. I. and Klug E. D., "Carboxymethylcellulose". En *Handbook of Water-Soluble Gums and Resins*. pp 1-22, Chapter 4. By Davidson R. L., McGraw-Hill Book Company, USA (1980).
62. The Merck Index. pp 278, 769, Merck & Co. Inc. 11th edition, USA (1989).
63. The United States Pharmacopeia XXII, pp 670-671, (1989).
64. Thombre A. G. y Cardinal J. R., "Biopolymers for controlled drug delivery" En *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. pp 61-64, 78-79, By Swarbrick J. and boylan J. C., Vol. 2, Marcel Dekker Inc., New York (1990).
65. Velasco P. E. y Aguilar R. M. G., *Fabricación de comprimidos de furosemida de liberación controlada: Efecto del lubricante*. FES-Cuautitlán, UNAM, Cuautitlán, Estado de México, México. Tesis de licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo (1993) 111 pág.
66. Wallace J. W., "Cellulose Derivatives and Natural Products Utilized in Pharmaceutics" En *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. pp 319-334. By Swarbrick J. and boylan J. C., Vol. 2, Marcel Dekker Inc., New York (1990).
67. Wan L. S. C. et al., "The effect of hydroxypropylmethylcellulose on water penetration into a matrix system". Int. J. Pharm., 73, 111-116 (1991).
68. Wells J. I., *Pharmaceutical preformulation: The Physicochemical Properties of Drugs Substance*; pp 204-219, Ellis Horwood, Philadelphia (1988).
69. Willard H. H., *Métodos instrumentales de Análisis*. pag 533-543, CECSA, México (1978).
70. Wood J. H., "Pharmaceutical Rheology" En *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. pp 123-130, 325, 327, By Lachman and Lieberman, 3th. ed. Lea & Febiger, USA (1986).

APENDICE
PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS [29,3061]

NOMBRE Y FORMULA	FUNCION
<p>CARBOXIMETILCELULOSA</p> <p>Fórmula empírica $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2COONa)_x]$</p> <p>Fórmula estructural</p> 	<p>USO CONCENTRACION</p> <p>Emulsificante 0.25-1.0%</p> <p>Gelificante 4.0-6.0%</p> <p>Aglutinante 1.0-6.0% en solución o como sólido</p>
DESCRIPCION Y PROPIEDADES GENERALES	
<p>Polvo higroscópico inodoro, de blanco a amarillo ligero o material granular. Temperatura de oscurecimiento 227°C. Densidad aparente 0.75g/cm³. Soluble en agua a todas las temperaturas, dando una solución clara; prácticamente insoluble en la mayoría de los solvente orgánicos. Viscosidad: las soluciones acuosas exhiben comportamiento pseudoplástico. La viscosidad es directamente proporcional al grado de polimerización. Incompatibilidades: con soluciones de ácidos fuertes y con sales de hierro solubles y algunos otros metales tales como aluminio, mercurio y zinc.</p>	
<p style="text-align: center;">NOMBRE Y FORMULA</p> <p>HIDROXIPROPILMETILCELULOSA</p> <p>Fórmula empírica $C_8H_{15}O_6 \cdot (C_{10}H_{18}O_6)_n \cdot C_8H_{15}O_5$</p> <p>Fórmula estructural</p> 	<p style="text-align: center;">FUNCION</p> <p>Formador de película en recubrimiento de tabletas (quizás el agente formador de película más comúnmente utilizado). Las de viscosidad baja se emplean en recubrimiento de película acuosa y los de viscosidad alta se utilizan en recubrimiento con solventes. Las concentraciones varían de 2 a 10% dependiendo de la viscosidad del polímero. Como aglutinante en granulaciones: 2-5%. Las de alta viscosidad se utilizan para retardar la liberación de fármacos hidrosolubles. Espesante agregado a vehículos para gotas oculares en concentraciones de 0.45-1.0%. Colóide protector el cual previene la coalescencia o aglomeración de las partículas, inhibiendo la formación de sedimentos. Emulsificante, suspensor y estabilizador en geles y ungüentos. Adhesivo en bandas plásticas.</p>
DESCRIPCION Y PROPIEDADES GENERALES	
<p>Polvo granular o fibroso inodoro, insípido, blanco o crema. Densidad aparente 0.25-0.70 g/cm³. Temperatura de oscurecimiento 190-200°C. Formación de gel: transformación reversible de solución a gel al calentarse y enfriarse, respectivamente. Punto de gel: 50°C - 90°C, dependiendo de la viscosidad. No compleja con sales metálicas, iones orgánicos para formar precipitados insolubles, de tal forma que presenta menores problemas de incompatibilidad. Soluble en agua fría, formando una solución coloidal viscosa; insoluble en alcohol, éter y clorofarmo, pero soluble en mezclas de alcohol metílico y cloruro de metileno. Ciertos grados son solubles en mezclas de cloruro de metileno y alcohol isopropílico y otros solventes orgánicos. Estabilidad: muy estable en condiciones secas. Las soluciones son estables a pH 3.0-11.0. las soluciones acuosas pueden afectarse por microorganismos. Cuando se utilizo como agente viscosante en soluciones oftálmicas, un agente microbiano tal como el cloruro de benzalconio debe de incorporarse.</p>	

Especificaciones farmacopéicas para HPMC y CMC [30]

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA				
PRUEBA	USP		BPC	
Identificación	+		+	
pH	---		6.0 - 8.0	
Viscosidad aparente	Viscosidad (cP) 100 o menos Mayor que 100	Viscosidad a 20°C 80.0-120.0% 75.0-140.0%	Viscosidad (cP) 20 50 125 450 1500 4500 15000	viscosidad a 20°C 5-15 40-60 110-140 350-550 1200-1800 3750-5250 12000-18000
Pérdida al secado	≤5.0%		≤10.0%	
Residuo de Ignición	≤ 5.0% de viscosidad, mayor que 50 cP ≤ 3.0% de viscosidad, 50 cP o menos		---	
Arsénico	≤ 3 ppm		≤ 2 ppm	
Metales pesados	0.001%		---	
Plomo	---		≤ 5 ppm	
Cenizas sulfatadas	---		≤ 1.0%	
Contenido de hidroxipropoxil	Grado 2208 2906 2910	Contenido (%) 4.0-12.0 4.0-7.5 7.0-12.0	Grado 2906	Contenido (%) 4.0-7.5
Contenido de metoxil	Grado 2208 2906 2910	Contenido (%) 19.0-24.0 27.0-30.0 28.0-30.0	Grado 2906	Contenido (%) 27.0-29.0
CARBOXIMETILCELULOSA DE SODIO				
Identificación	+		+	
pH (solución 1 en 100)	6.5 - 8.5		6.0 - 8.0	
Pérdida al secado	10%		≤ 10%	
Viscosidad (solución al 2%)	≥ 80% y ≤ 120% de lo indicado en la etiqueta		---	
Viscosidad (solución al 1%)	≥ 75% y ≤ 140% de lo indicado en la etiqueta		---	
viscosidad aparente	---		75 - 140%	
Metales pesados	≤ 0.004%		≤ 20 ppm	
Claridad y color de la solución	---		+	
Cloruros	---		0.5 %	
Cenizas sulfatadas	---		20.0 - 33.3% (equivalente a 6.5 - 10.8% de Na)	
Sodio	6.5 - 9.5%		6.5 - 10.8%	

INDICE DE FIGURAS

	página
Figura 1.1. Estructura de la celulosa	3
Figura 1.2. Derivados de celulosa utilizados en Farmacia	4
Figura 1.3. Grado de sustitución de la carboximetilcelulosa	8
Figura 1.4. Comportamiento reológico de líquidos newtonianos y pseudoplásticos	14
Figura 2.1. Representación esquemática de (a)CDB y (b) ATD	18
Figura 2.2. Diagrama esquemática del equipo de ATG con sensor óptico	20
Figura 2.3. Esquema del viscosímetro utilizado	23
Figura 3.1. Metodología seguida para el estudio de polímeros hidrofílicos.	25
Figura 4.1. Análisis por CDB y ATG de hidroxipropilmetilcelulosa	33
Figura 4.2. Análisis por CDB y ATG de carboximetilcelulosa sódica	34
Figura 4.3. Análisis por CDB y ATG de mezclas de CMC-HPMC	36

INDICE DE TABLAS

	página
Tabla I. Relación de polímeros utilizados para su caracterización.	26
Tabla II. Relación de mezclas binarias de polímeros para su caracterización física	27
Tabla III. Datos obtenidos del análisis térmico de los diferentes tipos de polímeros	31
Tabla IV. Resultados de viscosidad de la carboximetilcelulosa de sodio de 200-400 cP	37
Tabla V. Resultados de viscosidad de la carboximetilcelulosa de sodio de 500-900 cP	37
Tabla VI. Resultados de viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa de 10 000 cP	38
Tabla VII. Resultados de viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa de 20 000 cP	38
Tabla VIII. Resultados de viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa de 55 000 cP	39
Tabla IX. Resultados de viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa de 50 cP	39
Tabla X. Resultados de viscosidad de la hidroxipropilmetilcelulosa de 100 cP	40
Tabla XI. Resultados de viscosidad de las mezclas de CMC 500-900 y HPMC 100 cP	40

ABREVIATURAS

a	Coefficiente del modelo de Ostwald	GS	Grado de sustitución
ΔH	Entalpía	DTA	Differential Thermal Analysis
AT	Análisis Térmico	GP	Grado de polimerización
ATD	Análisis Térmico Diferencial	HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
ATG	Análisis Termogravimétrico	J/g	Joules por gramo
$^{\circ}C$	Grados Celsius	mg	Miligramos
$^{\circ}C/min$	Grados Celsius por minuto	η	Viscosidad
cc/g	Centímetros cúbicos por gramo	N_2	Nitrógeno gaseoso
cc/min	Centímetros cúbicos por minuto	p.f.	Punto de fusión
CDB	Calorimetría Diferencial de Barrido	P.M.	Peso molecular
CMC	Carboximetilcelulosa de sodio	Pa·s	Pascal - segundo
cP	Centipoise	SM	Sustitución molar
endo	Endotérmico	μl	Microlitro
exo	Exotérmico	μg	Microgramo

GLOSARIO

Gel. Un gel es un semisólido, sistema coloidal en el que el medio de dispersión está restringido por una red entrelazada de partículas solvatada de macromoléculas de fase dispersa. El estado semisólido es causado por aumento de viscosidad causado por el entrelazamiento y consecuente fricción interna elevada.

Coloide. Una dispersión coloidal ha sido definida tradicionalmente como una suspensión de pequeñas partículas en medio continuo. Los límites de tamaño son difíciles de especificar, pero si las partículas dispersadas se encuentran entre 1 μ m y 1mm, podemos decir que el sistema es una dispersión coloidal.

Sol. Hay dos subdivisiones clásicas de los sistemas coloidales: (1) **lífilos**, o coloides que atraen al disolvente (también llamados geles), y (2) **liofóbicos**, o coloides que repelen al disolvente (también llamados soles).

Polímero. Un polímero es una cadena estructural compuesta de unidades repetidas llamados monómeros.

Calorimetría Diferencial de Barrido. Técnica Térmica que permite evaluar los cambios fisicoquímicos que sufre un material o mezcla de materiales cuando son sometidos a calentamiento.